



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Carlos José Coelho de Andrade

Avaliações econômicas do uso da vacina contra o Papilomavírus Humano (HPV) em meninas adolescentes: uma revisão sistemática

Rio de Janeiro

2010

Carlos José Coelho de Andrade

**Avaliações econômicas do uso da vacina contra o Papilomavírus Humano (HPV)
em meninas adolescentes: uma revisão sistemática**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Orientadora: Prof^ª. Dra. Rosângela Caetano

Rio de Janeiro

2010

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CBC

A553 Andrade, Carlos José Coelho de.

Avaliações econômicas do uso da vacina contra o Papilomavírus Humano (HPV) em meninas adolescentes: uma revisão sistemática / Carlos José Coelho de Andrade. – 2010.

123f.

Orientadora: Rosângela Caetano.

Dissertação (Mestrado profissional) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Colo uterino – Câncer – Vacinas – Teses. 2. Vírus do papiloma – Teses. 3. Colo uterino – Câncer – Prevenção – Teses. 4. Economia da saúde – Teses. 5. Avaliação em saúde – Teses. 6. Vacinas contra papillomavirus. I. Caetano, Rosângela. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. III. Título.

CDU 618.146-006.6

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Carlos José Coelho de Andrade

**Avaliações econômicas do uso da vacina contra o Papilomavírus Humano (HPV)
em meninas adolescentes: uma revisão sistemática**

Dissertação apresentada, como requisito para obtenção de título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Aprovada em 30 de setembro de 2010.

Banca Examinadora:

Prof^a. Dra. Rosângela Caetano (Orientadora)
Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof. Dr. José Ueleres Braga
Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof^a. Dra. Márcia Ferreira Teixeira Pinto
Instituto Fernandes Figueiras - FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2010

DEDICATÓRIA

Sou médico praticante, oncologista clínico, especialidade que lida com o inadiável, manifesto pela dor, pelo medo, pela culpa e por mais vários aspectos que a primeira vista nos remete ao negativo. Mas que na verdade, e paradoxalmente, não é nada mais do que uma oportunidade. Oportunidade de ver a vida como um milagre disponível a todos, oportunidade de em cada segundo perceber a Regência deste universo que pulsa sem cessar. É a Ele, Regente que se manifesta no diverso que dedico esta tese. Ele que se manifesta na natureza, nos amigos, na família, no trabalho, no alimento, no tudo, e no nada...

Mas em especial em Pedro e Mariana

AGRADECIMENTOS

A gratidão não perece, ela segue pelo infinito, reconhecendo a generosidade.

Agradeço a vida, agradeço minha família sempre paciente com minha ausência, em especial, meu irmão Paulo. Agradeço meus queridos sócios (mais que isso) que souberam e generosamente me apoiaram na dificuldade. Fátima, Eloá, Irene e Gélcio (ordem de CRM), obrigado. Aos amigos do INCA que no dia-a-dia lutam para minimizar o sofrimento. Aos amigos do Hospital Pró-Cardíaco, em especial ao Dr. Rubens Costa, incansável na busca do saber. Aos doutores José Ueleres Braga, Márcia Ferreira Teixeira Pinto, Cid Manso e Guilherme Rezende por aceitarem em tempo exíguo compor a banca examinadora. Ao recém conhecido Rondineli Mendes pela preciosa ajuda nesta dissertação sem a qual ela não seria possível. Mas a ela que acalenta, apóia, acalma e como uma rosa representa a forma física do amor, eu agradeço. Um amor pelo que faz, em transformar as pessoas pelo exemplo de dedicação e compromisso. A generosa Rosângela Caetano.

Do irreal nos conduza ao real
Das trevas nos conduza a luz
Da morte nos conduza a imortalidade

Upanishad

RESUMO

ANDRADE, Carlos José Coelho de. *Avaliações econômicas do uso da vacina contra o Papilomavírus Humano (HPV) em meninas adolescentes: uma revisão sistemática*. 2010. 123f. Dissertação (Mestrado Profissional em Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde) - Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.

O câncer de colo do útero persiste como um importante problema de saúde em todo o mundo, em particular nos países em desenvolvimento. Duas vacinas contra o papilomavírus humano (HPV) encontram-se atualmente disponíveis e aprovadas para uso em meninas adolescentes, antes do início da vida sexual: uma bivalente, contra os sorotipos 16 e 18 e outra quadrivalente, contra os sorotipos 6, 11, 16 e 18. Estes imunobiológicos têm por objetivo induzir uma imunidade contra o papilomavírus e, desta forma, atuar na prevenção primária do câncer do colo de útero. As avaliações econômicas podem ser um elemento que auxiliem nos processos de tomada de decisão sobre a incorporação da vacina em programas de imunização nacionais. Estas avaliações foram o objeto central deste trabalho, que teve como objetivo sintetizar as evidências procedentes de uma revisão sistemática da literatura de estudos de avaliação econômica da utilização da vacina contra o HPV em meninas adolescentes e pré-adolescentes. Foi realizada uma busca na literatura nas bases MEDLINE (via Pubmed), LILACS (via Bireme) e *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) até junho de 2010. Dois avaliadores, de forma independente, selecionaram estudos de avaliação econômica completa, que tivessem como foco a imunização para HPV em mulheres com as vacinas comercialmente disponíveis direcionada à população adolescente. Após a busca, 188 títulos foram identificados; destes, 39 estudos preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na revisão. Por tratar-se de uma revisão de avaliações econômicas, não foi realizada uma medida de síntese dos valores de relação incremental entre custos e efetividade. Os 39 artigos incluídos envolveram 51 avaliações econômicas em 26 países. Predominaram estudos de custo-utilidade (51%). Do ponto de vista da perspectiva da análise, predominou o dos sistemas de saúde (76,4%). A maioria dos trabalhos (94,9%) elegeu meninas, com idade entre 9 e 12 anos, como sua população alvo e desenvolveu simulações considerando imunidade para toda a vida (84,6%). Os modelos utilizados nos estudos foram do tipo Markov em 25 análises, de transmissão dinâmica em 11 e híbridos em 3. As análises de sensibilidade revelaram um conjunto de elementos de incerteza, uma parte significativa dos quais relacionados a aspectos vacinais: custos da vacina, duração da imunidade, necessidade de doses de reforço, eficácia vacinal e cobertura do programa. Estes elementos configuram uma área de especial atenção para futuros modelos que venham a ser desenvolvidos no Brasil para análises econômicas da vacinação contra o HPV.

Palavras-chave: Infecções por Papilomavírus. Prevenção. Vacina. Neoplasia de colo de útero. Revisão sistemática. Custo-efetividade.

ABSTRACT

The cervical cancer persists as a major health problem worldwide, particularly in developing countries. Two vaccines against human papillomavirus (HPV) are currently available and approved for use in adolescent girls before the onset of sexual behavior: a bivalent against serotypes 16 and 18 and other quadrivalent against serotypes 6, 11, 16 and 18. These biopharmaceuticals are intended to induce immunity against papillomavirus and thus act in the primary prevention of cervix cancer. The use of vaccine in population programs with the definition of guidelines depends on an elaborate decision making process based on a careful Health Technology Assessment (HTA). The economic evaluations are part of this process. These assessments were the object of this work, which aimed to synthesize the evidence coming from a systematic literature review of studies on the economic evaluation of the use of human papillomavirus vaccination in adolescent girls and pre-teens. We performed a literature search in MEDLINE (via Pubmed), LILACS (via BIREME) and National Health Service Economic Evaluation Database (NHS EED) until June 2010. Two readers independently selected full economic evaluation studies that have focused on immunization for HPV in women with commercially available vaccines targeting the adolescent population. After the search, 188 of these titles were identified, 39 studies met the eligibility criteria and were included in the review. As a review of economic evaluations we did not perform a synthesis of the values of relationship between incremental cost and effectiveness. The 39 articles included 51 economic evaluations in 26 countries. Cost-utility studies predominate (51%). From the standpoint of the perspective of the analysis, there were predominant views of health systems (76.4%). Most studies (94.9%) chose girls, aged between 9 and 12 years as its target population (94.9%) and developed simulations considering immunity for life (84.6%). The models used in the studies were Markov in 25 analysis, transmission dynamics in 11 and hybrid models in 3. The sensitivity analysis revealed a number of important elements of uncertainty and that influenced ICER, a significant part of which related to aspects vaccine: the vaccine costs, duration of immunity, the need for booster doses, vaccine efficacy and program coverage. These elements make up an area of special attention for future models that may be developed in Brazil for economic analysis of vaccination against HPV.

Keywords: Papillomavirus infections. Prevention. Vaccine. Cervical neoplasia. Systematic review. Cost-effectiveness.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - História da carcinogênese cervical através do tempo.....	24
Figura 2 - Fluxograma das etapas da revisão sistemática.....	57

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Taxa de mortalidade por câncer de colo do útero, brutas e ajustadas por idade, pelas populações mundial e brasileira, por 100.000 mulheres, Brasil, 1979-2007.....	20
Gráfico 2 - Representação gráfica da síntese dos resultados da avaliação de qualidade, tomando por base o instrumento de Drummond et al. (2005).....	58
Gráfico 3 - Distribuição dos estudos incluídos segundo o ano de publicação.....	61
Gráfico 4 - Distribuição das avaliações econômicas segundo o país de sua realização.....	62
Gráfico 5 - Avaliações econômicas segundo o tipo de estudo realizado.....	63
Gráfico 6 - Avaliações econômicas segundo o tipo de modelagem utilizado.....	73

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Características das vacinas anti-HPV (bivalente e quadrivalente).....	31
Quadro 2 - Estudos incluídos nas revisões sistemáticas sobre eficácia das vacinas anti-HPV.....	34
Quadro 3 - Revisões sistemáticas sobre eficácia das vacinas anti-HPV.....	36
Quadro 4- Estratégia de busca dos artigos primários nas bases de dados MEDLINE (via PUBMED).....	52
Quadro 5 - Critérios de elegibilidade dos estudos.....	53
Quadro 6 - Estudos incluídos na revisão sistemática segundo o tipo de modelagem utilizada.....	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Variáveis examinadas nas análises de sensibilidade.....	70
Tabela 2 - Principais características dos estudos utilizando modelos de Markov no que se refere a aspectos relacionados à vacina e a estratégia de rastreio.....	79
Tabela 3 - Principais características dos estudos utilizando modelos de Markov no que se refere aos aspectos econômicos.....	81
Tabela 4 - Principais características dos estudos utilizando modelos dinâmicos de transmissão no que se refere a aspectos relacionados à vacina e a estratégia de rastreio.....	86
Tabela 5 - Principais características dos estudos utilizando modelos dinâmicos de transmissão no que se refere aos aspectos econômicos.....	87
Tabela 6 - Principais características dos estudos utilizando modelos híbridos no que se refere a aspectos relacionados à vacina e a estratégia de rastreio.....	90
Tabela 7 - Principais características dos estudos utilizando modelos híbridos no que se refere aos aspectos econômicos.....	90
Tabela 8 - Estudos de avaliação econômica da vacina contra o HPV contemplando países em desenvolvimento.....	92
Tabela 9 - Síntese das razões de custo-efetividade incremental das avaliações econômicas da vacina contra o HPV contemplando países em desenvolvimento.....	93

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APP	Avaliação pelo protocolo
Ce	Custo-efetividade
ICER	Custo-efetividade incremental
CH-HPV	Teste de Captura Híbrida para Papilomavírus
CITM	Crítérios por Intenção de Tratar Modificados
CL	Citologia em Meio Líquido
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DNA HPV	Teste molecular para HPV
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
HAV	Vírus Hepatite A
HBV	Vírus Hepatite B
HPV	Papilomavírus
I\$	Dólar internacional
Ic	Intervalo de confiança 95%
LAG	Lesão de Alto Grau
LBG	Lesão de Baixo Grau
NIC	Neoplasia Intra-epitelial Cervical
NIC I	Neoplasia Intra-epitelial Cervical de Grau I
NIC II	Neoplasia Intra-epitelial Cervical de Grau II
NIC III	Neoplasia Intra-epitelial Cervical de Grau II
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
Or	<i>Odds ratio</i> (razão de probabilidades)
Papa	Teste de Papanicolaou
Papa+CH-HPV	Combinação de Teste de Papanicolaou com teste para HPV
PCR	Polymerase Chain Reaction

PIB	Produto Interno Bruto
QALY	Anos de Vida Ajustados por Qualidade (<i>Quality Adjusted Life Years</i>)
Rr	Risco relativo
USD	Dólar americano
VIA	Visualização Direta com Ácido Acético
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	16
1	CONTEXTUALIZAÇÃO DO CAMPO TEMÁTICO DO ESTUDO	19
1.1	Câncer de colo do útero: história natural da doença e relação com o Papilomavirus Humano	19
1.2	Estratégias tecnológicas disponíveis para a prevenção do câncer do colo do útero	26
1.2.1	<u>Prevenção secundária: rastreamento de base populacional</u>	26
1.2.2	<u>A nova tecnologia – prevenção primária com a vacinação para HPV</u>	30
1.3	Necessidade de decisão sobre incorporação da nova tecnologia: contribuições das avaliações econômicas	39
1.3.1	<u>Avaliações econômicas relativas à vacina para HPV - existe espaço ou justificativa para elaboração de (mais) uma revisão sistemática sobre o tema?</u>	44
2	OBJETIVOS	49
2.1	Objetivo geral	49
2.2	Objetivos específicos	49
3	METODOLOGIA	50
3.1	Tipo de estudo	50
3.2	Questão norteadora	50
3.3	Busca e seleção dos artigos na literatura	50
3.4	Extração dos dados	53
3.5	Avaliação da qualidade metodológica	54
3.6	Síntese das evidências	55
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	56
4.1	Qualidade metodológica dos estudos incluídos	57
4.2	Características gerais dos estudos	60
4.3	Estudos de avaliação econômica segundo o tipo de modelagem	72
4.3.1	<u>Estudos utilizando modelos de Markov</u>	74

4.3.2	<u>Estudos utilizando modelos dinâmicos de transmissão</u>	84
4.3.3	<u>Estudos utilizando modelos híbridos</u>	89
4.4	Estudos de avaliação econômica da vacina contra HPV realizados em países em desenvolvimento	91
4.5	Estudos de avaliação econômica da vacina contra HPV envolvendo Brasil	97
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	101
6	CONCLUSÕES	106
	REFERÊNCIAS	108
	APÊNDICE A - Instrumento de avaliação da qualidade metodológica em avaliações econômicas.....	116
	APÊNDICE B - Estudos incluídos na revisão.....	117
	APÊNDICE C - Estudos excluídos.....	120
	APÊNDICE D - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	121

INTRODUÇÃO

O câncer do colo uterino configura-se ainda como grave problema de saúde pública e representa a segunda neoplasia mais freqüente em mulheres. (PARKIN, 2005). Estima-se que em 2008, mais de 280.000 mulheres tenham morrido com o diagnóstico de câncer do colo uterino no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010) sendo que mais de 80% destes casos encontram-se em países não desenvolvidos. (CHAN et al., 2009).

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer projeta para 2010, 18.430 novos casos, com um risco estimado de 18 casos a cada 100 mil mulheres. Assume a quarta posição como causa de morte por câncer considerando todo o país, mas atinge a primeira colocação em regiões mais desfavorecidas economicamente de nosso território. (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2009).

O maior fator de risco para desenvolvimento de lesões pré-malignas e do câncer de colo uterino é a infecção pelo papilomavírus humano (HPV), encontrando-se sua presença em até mais de 99% dos tumores do colo uterino. (MUNOZ, 2000; WALBOOMERS et al., 1999). O HPV apresenta-se em diferentes sorotipos com elevada diversidade na capacidade de malignização, sendo que cinco destes subtipos (16,18, 31, 33 e 45) são responsáveis por mais de 80% de todos os casos de tumores do colo uterino. (SMITH et al., 2007).

A introdução de programas de rastreamento de base populacional permitiu reduzir a incidência e a mortalidade relacionada ao câncer do colo uterino nos países desenvolvidos. (BREEN et al., 2001; GUSTAFSSON et al., 1997). Entretanto, o mesmo não foi observado nas regiões menos desenvolvidas, onde assegurar o acesso e a utilização de programas de rastreio e de tratamento precoce das lesões precursoras e neoplásicas com cobertura e qualidade representam um grande desafio para nações com poucos recursos. No Brasil, por exemplo, apesar do esforço e de programas ao longo dos últimos anos, ainda não foi possível de forma generalizada atingir este objetivo na mesma magnitude. As diferenças regionais, a extensão territorial e os limitados recursos são algumas das possíveis razões para este fato.

Além disso, mesmo nos países com programas de rastreamento adequados, 50% dos adenocarcinomas e cerca de 25% dos carcinomas escamosos ocorrem em mulheres adequadamente rastreadas, devido à baixa sensibilidade e especificidade do teste de Papanicolaou (GARLAND, 2003), tecnologia mais frequentemente utilizada com essa finalidade.

Isso motivou, desde o final do século passado, um esforço de pesquisa direcionado à produção de uma vacina profilática capaz de impedir a infecção pelo HPV. Atualmente, duas vacinas encontram-se aprovadas para comercialização em diversos países, ambas com indicação para uso a partir da adolescência e antes do início da vida sexual ativa: uma vacina bivalente contra os vírus HPV tipo 6 e 18, associados a cerca de 70% dos cânceres cérvico-uterinos, e uma vacina quadrivalente, que também inclui os tipos 6 e 11. (MUNOZ, 2003). Estes produtos vêm sendo considerados e, em alguns casos, já aprovados para a imunização de rotina em diversos países.

Com o desenvolvimento da vacina contra o HPV, surgiram novas perspectivas para o controle da doença, assim como novos desafios para a adequada avaliação e oferta da nova tecnologia em termos de custos e benefícios a serem alcançados. Uma limitação importante para o uso da vacina é seu alto custo. No Brasil, por exemplo, levando-se em conta apenas os preços de mercado da vacina propriamente dita e o número de meninas elegíveis para a vacinação no território nacional, estimamos que a soma de recursos financeiros necessária para a vacinação seria muito superior que todo o orçamento do Programa Nacional de Imunizações brasileiro, caracterizando um impacto orçamentário difícil de ser absorvido. Este cenário — de custos elevados e potencial impacto econômico-financeiro — não é, contudo, uma exclusividade nacional e diversas nações vem se preocupando se os custos relacionados a incorporação da vacina tem potencial de melhorar os resultados em saúde a um custo justificável.

Ademais, a utilização da prevenção primária com a vacinação não repõe a necessidade de programas de rastreamento, diagnóstico e tratamento, de amplo acesso e efetivos. Pelo contrário: reforça a importância de se promover a integração entre os programas responsáveis pela imunização, prevenção e controle do câncer, e

de saúde reprodutiva e do adolescente, a população alvo primária do imunobiológico, como instrumento para se avançar no controle do câncer do colo do útero.

A decisão de incorporar uma nova tecnologia em saúde passa por refinar os dados científicos, comparar alternativas, selecionar grupos particulares de pessoas ou pacientes e, ainda, avaliar cenários específicos que podem ser muito diversos de país para país, de maneira que os tomadores de decisão possam aplicar da forma mais criteriosa os recursos para o maior resultado em saúde.

Reforça-se, pois, a necessidade de informações sobre o impacto epidemiológico e econômico de adicionar a vacinação aos programas de rastreamento para o câncer cervical já disponíveis, o que tem motivado o desenvolvimento, em diversos países, de uma ampla gama de estudos de avaliação econômica comparando os benefícios e custos advindos de tal incorporação, como elemento para subsidiar decisões mais qualificadas e informadas.

Esta dissertação voltou-se a examinar, na forma de uma revisão sistemática de literatura, avaliações econômicas publicadas sobre a utilização da vacina contra o Papilomavírus humano, isolada ou em associação ao rastreamento citológico, em meninas adolescentes entre 9 e 12 anos de idade, buscando trazer um panorama das análises já desenvolvidas e fornecer subsídios para o desenho e modelagem de um estudo que avalie a custo-efetividade da incorporação da vacina em nosso meio.

1 CONTEXTUALIZAÇÃO DO CAMPO TEMÁTICO DO ESTUDO

As considerações presentes neste capítulo têm a finalidade de contextualizar o campo temático de estudo, explorando tópicos relevantes sobre o tema e que podem ajudar a melhor compreender os aspectos relevantes relacionados a vacinação para o HPV, bem como eventuais diferenças entre os estudos levantados. Inicialmente, discorre-se brevemente sobre a condição de saúde em tela — o câncer de colo do útero — e sobre o papilomavírus, foco da intervenção em saúde que orienta esse estudo, no caso a vacina para o HPV. A seguir, são discutidas a prevenção secundária desta neoplasia, que se baseia na detecção precoce de lesões precursoras e neoplásicas com o rastreamento populacional, para oportuno tratamento, e a nova intervenção de prevenção primária disponível, sobre o qual concentram-se os estudos examinados nesta dissertação: as vacinas profiláticas para o HPV. O capítulo finaliza abordando as avaliações econômicas em saúde, com sua racionalidade e características centrais, especialmente aquelas mais significativas para o problema aqui abordado, finalizando com um curto sumário sobre as revisões sistemáticas já produzidas sobre a vacina e justificativa para o desenvolvimento do presente trabalho.

1.1 Câncer de colo do útero: história natural da doença e relação com o Papilomavírus Humano

O câncer do colo uterino, embora ofereça grande oportunidade de ser prevenido, ainda é responsável por grande número de mortes de mulheres, sobretudo em países em desenvolvimento. Anualmente, surgem cerca de 500.000 novos casos de câncer cérvico-uterino e mais de 250.000 mulheres morrem, em todo mundo, acometidas por esta neoplasia. Mais de 80% dos casos ocorrem nos países em desenvolvimento (PARKIN et al., 2006), onde os programas de rastreamento são mais desorganizados e menos efetivos. Só no Brasil, de acordo com as estimativas do INCA para este ano (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2010), espera-se que 18.430 novos casos

sejam diagnosticados, com um risco de 18 casos para cada 100.000 mulheres. Assume a primeira posição em termos de incidência na região norte (23/100.000), a segunda mais freqüente nas regiões centro-oeste (20/100.000) e nordeste (18/100.000) e a terceira posição nas regiões sul (21/100.000) e sudeste (16/100.000).

É na faixa etária entre 45 e 49 anos de idade que a neoplasia atinge seu pico de incidência, acometendo principalmente mulheres de classe social menos favorecida.

Nos últimos 20 anos, apesar dos esforços já realizados, não se obteve uma queda expressiva na mortalidade no país como um todo, conforme podemos observar no Gráfico 1 a seguir.

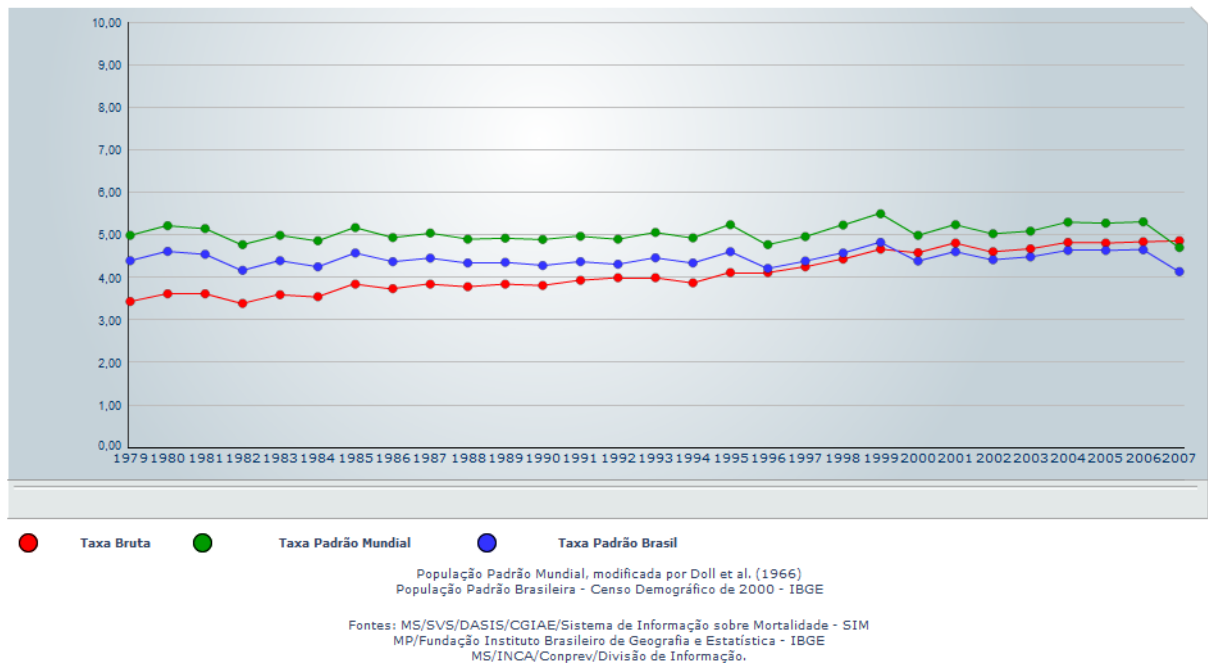


Gráfico 1: Taxa de mortalidade por câncer de colo do útero, brutas e ajustadas por idade, pelas populações mundial e brasileira, por 100.000 mulheres, Brasil, 1979-2007
Fonte: Disponível em: <<http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/prepararModelo07.action>>. Acesso em: 22 mar. 2010.

A tentativa de transformação de números como esse foi um dos motores para a pesquisa e desenvolvimento das vacinas para o HPV, cuja racionalidade repousa na associação entre este agente viral e a neoplasia em tela. Afere-se a magnitude da importância da relação de causalidade entre o papilomavírus humano e o câncer cérvico-uterino pela premiação do cientista Harald zur Hausen com o Nobel de medicina em 2008.

O HPV é um pequeno vírus não envelopado, com DNA dupla hélice pertencente à família *papillomaviridae* (CHANG, 1990). O DNA viral pode ser dividido em três regiões: uma região regulatória (LCR – “*long control region*”), uma região precoce (“*early*” – E1 a E8) e uma região tardia (“*late*” – L1 e L2). Os genes L são responsáveis pela síntese de proteínas do capsídeo viral e os gene E por proteínas que controlam funções reguladoras da atividade celular. (SCHOELL et al., 1999).

Infecções genitais com HPV estão entre as doenças sexualmente transmissíveis mais comuns nem todo o mundo: cerca de metade das mulheres e homens sexualmente ativos são infectados pelo vírus em algum momento das suas vidas. (KOUTSKY, 1997).

Trata-se, em verdade, de mais de 100 genótipos diferentes de vírus com diferentes potenciais patogênicos e que diferem em termos dos tipos de epitélio que infectam: enquanto alguns infectam apenas sites cutâneos, outros acometem também superfícies mucosas. Pelo menos 15 tipos estão associados a neoplasias malignas dos tratos genital e não genital¹. São os chamados tipos de alto risco (HPV 16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59, 66, 68, 69, 73 e 82). Existem também os tipos chamados de baixo risco para a neoplasia e que estão mais relacionados com verrugas genitais e cutâneas (HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108). (ZUR HAUSEN, 2009). Estima-se que os tipos virais 16 e 18 sejam responsáveis por aproximadamente 70% dos casos de câncer cervical, enquanto os tipos 6 e 11 estariam associados a até 90% das lesões anogenitais. (PARKIN, 2006).

Existem variações na prevalência dos vários subtipos virais nos diversos continentes e países (SCHIFFMAN et al., 2007), o que pode induzir a diferenças nos resultados de efetividade — e também de custo-efetividade — das vacinas contra o Papilomavírus. No Brasil, por exemplo, recente revisão sistemática sobre a prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV (AYRES, 2009) estimou a prevalência geral de infecção variando entre 13,7 e 54,3% e, para as mulheres com citologia normal, a prevalência de infecção pelo HPV no colo do útero variou entre 10 a 24,5%. Quanto aos subtipos virais, o HPV 16 apresentou-se como o tipo mais prevalente, mas o HPV 18

¹ O HPV está associado também a cânceres de vaginal, de vulva, ânus, pênis, cabeça e pescoço. (SCHIFFMANN; KJAER, 2003).

apresentou-se menos freqüente que outros subtipos virais. Além disso, entre 5% e 30% dos indivíduos infectados pelo HPV são infectados por múltiplos tipos virais. (REVZINA; DICLEMENTE, 2005).

Porque as vacinas disponíveis foram elaboradas para prevenir a infecção de até quatro subtipos virais (6, 11, 16, 18), dados populacionais sobre a prevalência dos subtipos são pré-requisitos importantes para a avaliação dos efeitos de futura vacinação contra a infecção pelo HPV e elemento que deve estar contemplado entre os parâmetros de estudos de avaliação econômica voltados a examinar a custo-efetividade da vacina para o HPV. A transmissão do vírus se dá por via sexual, sendo que entre os fatores de risco para tal inclui-se a idade (menos de 25 anos), o início de vida sexual ativa precocemente (menos de 16 anos), o número de parceiros elevado e o tabagismo. (BASEMAN; KOUTSKY, 2005; WINER et al., 2003). Para mulheres, também a atividade sexual de seu(s) parceiros é importante em determinar o risco de aquisição do HPV, sendo este risco maior se os parceiros tiveram ou tem outros parceiros. (MOSCICKI et al., 2001). Desse modo, o padrão de atividade sexual de uma população é elemento importante para a possibilidade de infecção pelo HPV e deve ser levado em conta em modelagens econômicas que tenham por base modelos dinâmicos de transmissão, onde se simula um sem número de indivíduos com diferentes comportamentos sexuais e, portanto, riscos ao longo de suas vidas. Cerca de 20 a 40% das mulheres, em algum momento de suas vidas, serão infectadas pelo HPV, na maior parte das vezes de forma assintomática. Felizmente, a infecção será de caráter transitório; 70 a 90% dos indivíduos eliminam o vírus em 12 a 24 meses após o diagnóstico sem qualquer forma de tratamento. (HO et al., 1998).

O HPV apresenta um elevado grau de tropismo por células epiteliais escamosas e associa-se a manifestações clínicas relacionadas a lesões proliferativas das regiões anal, genital, oral, esofageana e faríngea. (SHUKLA et al., 2009). Em uma perspectiva global, cerca de 5% de todos os tumores podem ser atribuídos ao HPV. (PARKIN et al., 2005; PARKIN; BRAY, 2006).

Embora a infecção pelo HPV seja necessária para o desenvolvimento do câncer de colo uterino, ela não é isoladamente o suficiente para tal, de modo que menos de 1% das mulheres jovens infectadas pelo HPV desenvolverão o câncer de colo uterino.

(BOSCH et al., 2002; JOSEFSSON, 2000). A presença de infecção crônica pelo HPV aumenta a chance do desenvolvimento de lesões malignas do colo uterino; o risco é maior que 50 vezes quando se compara mulheres não infectadas com aquelas infectadas com os subtipos 18, 31 ou 33 e, nos casos de infecção pelo subtipo 16, este risco será mais de 100 vezes maior. (VAN DER GRAAF et al., 2002). Estudos epidemiológicos e moleculares têm demonstrado a presença do HPV em espécimes de tumores do colo uterino em mais de 95% e como esta demonstração depende da sensibilidade de *primers* pode considerar que a presença do HPV virtualmente deve estar associada a 100% dos casos. (WALBOOMERS et al., 1999; MUNOZ, 2000).

Diversos fatores de risco têm sido identificados com a persistência do HPV e progressão para câncer cervical. Entre outros, são citados: imunossupressão por qualquer causa, incluindo infecção pelo HIV; tabagismo, uso de anticoncepcionais; co-infecções por outros agentes como Clamídia, paridade e fatores nutricionais. (CASTELLSAGUE; MUNOZ, 2003; PALEFSKY; HOLLY, 2003). Entretanto, o fator mais importante associado a câncer cervical invasivo repousa no fato da mulher nunca ou raramente ter sido rastreada para esta neoplasia, porque o exame citológico permite a identificação e tratamentos das lesões precursoras de alto grau, mudando a história da doença.

O tempo que decorre desde a infecção e o surgimento de lesões malignas é longo, podendo ser da ordem de mais de 15 anos, e este fato permite que estratégias de detecção precoce de lesões pré-malignas e do câncer em si possam modificar a história natural da doença. Existe uma progressiva modificação epitelial que passa por displasias leves, moderada e alta até o carcinoma invasivo, conforme pode ser visto na Figura 1 abaixo. Nos casos de neoplasia intra-epitelial de alto grau e na neoplasia invasiva, o DNA do HPV está integrado ao do genoma humano e não mais no capsídeo viral; esta modificação promove uma inativação de gene de controle do processo de replicação celular como o p53 e Rb, resultando em perda deste controle. (SCHEFFNER et al., 1990).

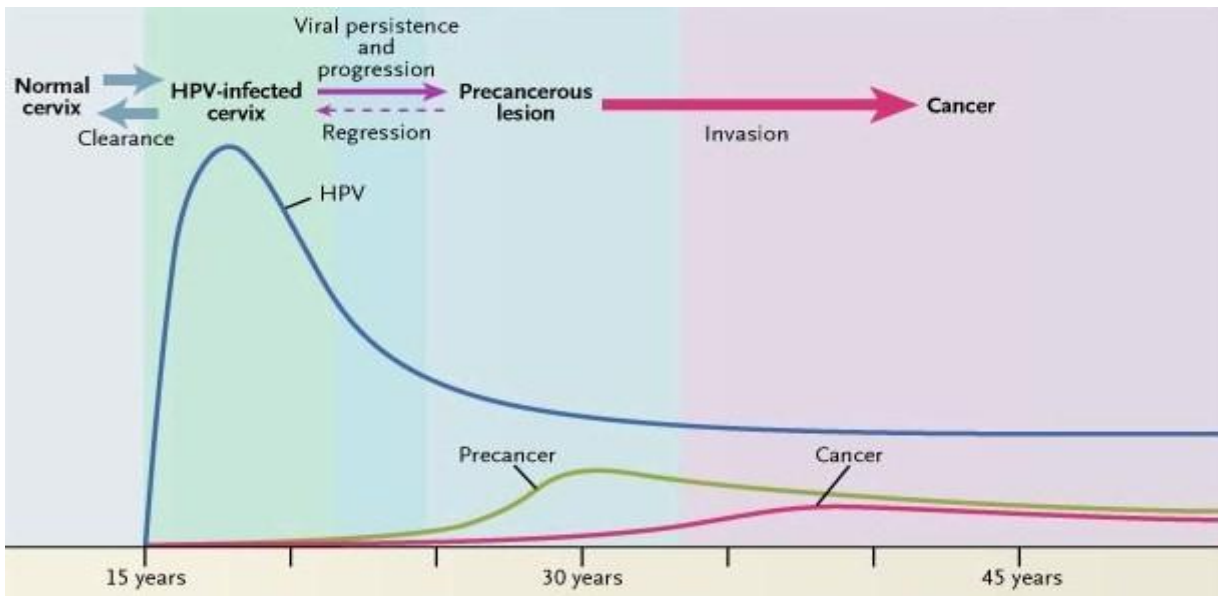


Figura 1: História da carcinogênese cervical através do tempo
 Fonte: SCHIFFMAN; CASTLE, 2005, p. 2103.

Como já declarado, a história natural da aquisição, regressão, persistência e possível re-infecção pelo HPV é complexa e ainda não compreendida de todo. A maioria das infecções pelo HPV tende a ser transitória, tornando-se indetectável dentro de um ou dois anos, mesmo com o uso de métodos sensíveis como a PCR (*polymerase chain reaction*). (HO et al., 1998). Possivelmente, elas tendem a ser completamente resolvidas pelo sistema imune mediado por células, são auto-limitadas ou são suprimidas a uma latência de longo prazo. Persistência — infecção pelo HPV detectável e de longa duração, usualmente mais de seis meses a um ano — é incomum, em comparação com a resolução, e está relacionada à idade mais avançada, aos tipos de HPV associados ao câncer cervical, e à infecção com múltiplos tipos de HPV. O risco de anormalidades aumenta com a infecção persistente, particularmente pelos tipos de alto risco oncogênico. O período de transição da infecção viral simples até a integração do DNA é desconhecido, contudo, e pode ser influenciado pelo perfil de risco da população estudada. (HO et al., 1998).

Embora praticamente todo carcinoma invasivo se desenvolva através de alterações intraepiteliais progressivas, o inverso não é verdadeiro e a maioria das lesões precursoras iniciais regride espontaneamente. Östör (1993), a partir da revisão de trabalhos publicados entre 1950 e 1990 que avaliaram a história natural das

neoplasias intra-cervicais (NIC), concluiu que a probabilidade de um epitélio atípico evoluir para neoplasia invasora é diretamente proporcional à severidade da atipia; todavia, esta progressão não é irreversível, ocorrendo com frequência regressão das lesões para estágios anteriores. Uma vez, contudo, que as lesões progridam para o estágio de carcinoma in situ, não mais é possível a sua regressão, só possível nas lesões precursoras.

O curso das anormalidades cervicais vão se refletir nos estados de saúde presentes nos diversos modelos projetados para simular a história natural da doença nos estudos de avaliação econômica. Este curso explica porque é praticamente unânime nos diversos estudos, independente do tipo de modelo utilizado, a presença de estados de saúde como normal; infecção por HPV; lesão intra-epitelial de baixo grau (LBG); lesão intra-epitelial de alto grau (LAG); câncer cervical por estádios²; câncer cervical curado; histerectomia por indicações outras que não câncer cervical (também chamada de histerectomia “benigna”); morte por câncer cervical; morte por outras causas.

Por outro lado, chance de infecção pelos diferentes subtipos virais e as probabilidades de progressão e regressão entre os estados representam alguns dos parâmetros epidemiológicos necessários para estimar essa história natural e o impacto das intervenções direcionadas à prevenção da doença com a vacinação para o HPV e com o *screening* para as lesões precursoras e câncer já estabelecido.

² O câncer do colo de útero pode ser dividido em diversos estádios, de acordo com o tipo de classificação utilizada. Os estádios da *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) têm por base o estadiamento clínico e este inclui o exame histológico de um cone ou amputação do colo do útero; o câncer é dividido em estádios I-IV. Os estádios do TNM têm por base a classificação clínica e/ou patológica. Por fim, as classificações da *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) *Program* classificam o câncer cervical invasivo em três estágios: local, regional e distante.

1.2 Estratégias tecnológicas disponíveis para a prevenção do câncer do colo do útero

1.2.1 Prevenção secundária: rastreamento de base populacional

Comparado às outras neoplasias, o câncer do colo do útero apresenta uma característica importante: há longo tempo já está disponível um exame para o rastreamento da doença — o teste de Papanicolaou — capaz de detectá-la em fase pré-maligna ou incipiente.

Até as décadas de 60 e 70, a incidência do câncer de colo uterino nos países desenvolvidos e não desenvolvidos era da mesma magnitude. A partir do início da utilização sistemática do exame de citologia cervical ou de Papanicolaou, os países desenvolvidos conseguiram estabelecer uma expressiva queda na incidência e mortalidade do câncer do colo uterino. (BREEN et al., 2001).

Este fato não vem ocorrendo nos países não desenvolvidos com a mesma magnitude, já que o sucesso de um programa de rastreamento depende, além de recursos financeiros, de uma estrutura organizada para tal, que possa oferecer, ao mesmo tempo, detecção, confirmação diagnóstica e tratamento o mais precocemente possível. Desta forma, observamos que mais de 80% dos casos de câncer do colo uterino ocorrem atualmente nos países não desenvolvidos, onde este diagnóstico responde por cerca de 15% das neoplasias em mulheres, enquanto que este número gira em torno de quatro por cento nos países desenvolvidos. (PARKIN et al., 2005). A detecção precoce se justifica pois pode modificar a mortalidade da doença. Além disso, sabemos que os custos relacionados ao tratamento são mais elevados à medida que o estadiamento é mais avançado. (EL M'RINI et al., 1997).

Sabemos que a OMS considera a cobertura de 80% para as mulheres com idade entre 35 a 59 anos, como a necessária para gerar resultados na morbi-mortalidade relacionada ao câncer de colo uterino. (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2002). Coberturas inferiores a essa, bem como desigualdades regionais ou

entre grupos populacionais em um mesmo país são elementos que contribuem para uma baixa eficácia desta estratégia de prevenção secundária e esta é uma variável relevante nos estudos econômicos que comparam a eficácia das estratégias de prevenção baseada em imunização com o rastreio.

O exame de Papanicolaou ou citologia oncótica, introduzido em 1943, foi a primeira tecnologia utilizada no rastreamento populacional do câncer de colo de útero e, até hoje, permanece como a tecnologia mais utilizada no mundo com essa finalidade. É um exame simples, não invasivo, rápido, de baixo custo e efetivo para detecção precoce do câncer do colo do útero. Sua técnica de realização, contudo, é vulnerável a erros de coleta e de preparação da lâmina e à subjetividade na interpretação dos resultados, e cerca de 10% a 30% dos esfregaços apresentam algum tipo de limitação.³ (NAGY; COLLINS; WILSON, 1996).

A sensibilidade e especificidade do Teste de Papanicolaou devem ser levadas em conta, visto que determinam sua capacidade de diagnosticar as lesões precursoras e o câncer e interferem no custo da estratégia de prevenção: falso-negativos conduzem a retardo do diagnóstico e progressão da doença, enquanto exames falso-positivos obrigam a exames diagnósticos complementares, que induzem a morbidade e custos. Estudo de metanálise realizado por Fahey, Irwig e Macashill (1995), avaliando 62 estudos publicados até 1992 que comparavam os resultados do teste de Papanicolaou com a histologia, revelaram potencial de viés de verificação em 82% dos trabalhos e apenas 37% tiveram a citologia e a avaliação histológica realizadas de forma independente. Estimativas de sensibilidade nestes trabalhos variaram de 11% a 99% (com média de 51%) e de especificidade de 14% a 97%. Outra revisão sistemática sobre a acurácia do teste de Papanicolaou, realizada por Nanda et al. (2000), também encontrou grande número de trabalhos com problemas metodológicos, com apenas 12 estudos com estimativas menos enviesadas (pacientes de baixo risco com verificação de todos ou de fração randomizada dos resultados de teste negativo). Em 9 estudos em

³ O exame envolve a transferência direta das células cervicais coletadas com uma espátula especial para uma lâmina de vidro, sendo estimado que aproximadamente 4.000-300.000 células são aplicadas em uma única lâmina, com acúmulos localizados produzindo artefatos que podem obscurecer o esfregaço. A lâmina precisa ser rapidamente fixada para evitar que o ressecamento também origine artefatos e este processo pode ser pobremente controlado e altamente variável. Além disso, até 80% do material celular não é transferido à lâmina para avaliação, sendo descartado. A morfologia e alterações nas células cervicais são analisada posteriormente por patologista ao microscópico. (STEIN, 2003).

que o limiar de corte eram lesões de baixo grau/NIC I, a sensibilidade variou 30 a 87% (média de 47%) e a especificidade de 86% a 100% (média de 95%); em 8 dos 9 estudos, a sensibilidade era inferior a 60%. Para limiar de lesão de alto grau/NIC II-III, a sensibilidade era mais elevada (variando de 44 a 99%) e a especificidade mais baixa (variando de 91 a 98%).

Em anos mais recentes, alternativas para o rastreio foram introduzidas com o objetivo de melhorar a acurácia do exame citopatológico. Entre elas, merecem destaque o acondicionamento de material coletado em meio líquido e sua leitura automatizada e os testes para detecção do HPV (PCR e captura híbrida para o HPV).

O desempenho da citologia em meio líquido⁴ é também extremamente variável entre os trabalhos, com sua sensibilidade sendo estimada como variando de 61% a 95%, e sua especificidade entre 78 a 82%. (BELINSON et al., 2001; KULASINGAM et al., 2002).

Os métodos de testagem direta para avaliar a presença e o tipo do HPV⁵ dividem-se em dois grandes grupos: testes para detecção do HPV por hibridização (captura híbrida) ou reação em cadeia da polimerase (PCR). Estes exames vêm sendo propostos tanto como estratégia complementar como substitutiva da citologia oncótica (rastreamento primário) na detecção precoce do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras, bem como para na triagem mais imediata de pacientes com células

⁴ A citologia em meio líquido é um método onde as células cervicais são imersas em um líquido conservante. Nesta técnica, o material cervicovaginal é colhido da ectocérvice e endocérvice com uma escova própria, que tem depois seu cabo descartado, com o restante sendo mergulhado no meio líquido. Portanto, tem-se que 100% das células colhidas pela escova estão em suspensão no meio líquido, que também é fixador (HUTCHINSON et al., 1994). Após a centrifugação deste líquido, um esfregaço é confeccionado em lâmina de vidro a partir de uma amostra randomizada de células epiteliais. Aumentam-se, assim, as chances de se detectar anormalidades presentes no epitélio do colo uterino, pois todas as células colhidas com características morfológicas sugestivas de atipias, muito provavelmente, estariam representadas no esfregaço confeccionado. Além disso, a fixação das células colhidas é imediata e evita-se o possível ressecamento provocado pelo ar, que pode comprometer a preservação morfológica, com redução na quantidade de artefatos pela remoção de sangue, células infamatórias e muco que obscurecem a leitura, produzindo uma taxa mais reduzida de exames insatisfatórios que aquela observada com o teste de Papanicolaou.

⁵ O PCR é um método altamente sensível, capaz de detectar quantidades mínimas de DNA-HPV, mas tem alto custo e que exige um laboratório adequado devido à alta taxa de contaminação do material com conseqüente comprometimento dos resultados. Já os testes de captura híbrida (Digene Diagnostics Inc.) são um ensaio simples, rápido, seguro e reprodutível, que utiliza células esfoliadas obtidas tanto do trato genital feminino como do masculino. Pode ainda ser realizada em material de biópsia e tem a vantagem de ser comercializado em forma de kits padrões, sendo realizado em microplacas semelhantes às reações imunoenzimáticas tipo Elisa, de procedimento rápido e leitura confiável (CREMONESI et al., 2004). A segunda geração dos testes de captura de híbridos (CH II) identifica 13 tipos de vírus considerados de alto risco oncogênico (subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68) e 5 tipos de vírus de baixo risco oncogênico (6, 11, 42, 43 e 44), podendo detectar 99% dos tipos conhecidos de HPV considerados de alto risco oncogênico para o trato genital inferior. Fornece uma medida semi-quantitativa para carga viral e pode ser realizado em aparelhos comumente utilizados na rotina dos laboratórios de patologia clínica.

escamosas atípicas de significado indeterminado ou em mulheres com mais de 35 anos com lesão de baixo grau. (CAETANO et al., 2006).

Desse modo, existe na atualidade considerável variação nas técnicas empregadas nos diversos países para o rastreamento do câncer do colo de útero, com acurácia e custos diversos, devendo este ser um elemento explicitado nos estudos incluídos na revisão sistemática aqui empreendida.

Outros aspectos importantes de serem observados nos estudos que comparam a custo-efetividade da prevenção primária e secundária, além da acurácia dos testes empregados, são a idade de início do rastreamento e a periodicidade dos exames, sobre os quais também se observa considerável variação.

A história natural da doença e o padrão de incidência da neoplasia já mencionados indicam que o rastreamento deve concentrar-se, inicialmente, nas mulheres em maior risco de contrair lesões pré-cancerosas, isto é, de 30 a 50 anos de idade. Como a neoplasia se desenvolve com maior freqüência nas mulheres a partir dos 40 anos, atingindo um pico em torno dos 50 anos, o rastreamento em mulheres com menos de 25 anos tem sido considerado contra produtor por superlotar os serviços de saúde e os laboratórios com a detecção de um grande número de casos de lesões precursoras que, no entanto, têm baixo potencial de evolução para o câncer e alta probabilidade de regressão espontânea. As políticas de rastreamento quanto a este aspecto, contudo, variam de país para país, bem como de acordo com o método empregado para o rastreamento da doença.

A sensibilidade de um programa de rastreamento é também função do intervalo entre os exames. Repetidos exames de rastreamento a intervalos regulares podem compensar limitações da sensibilidade de uma técnica e pode ser uma melhor política reduzir os intervalos inter-testes e/ou assegurar que as mulheres adiram ao programa de rastreamento que melhorar a sensibilidade de testes individuais.

Segundo a OPAS (2002), estudos quantitativos têm demonstrado que, nas mulheres entre 35 e 64 anos, depois de um exame citopatológico do colo do útero negativo, um exame subsequente pode ser realizado a cada três anos, com a mesma eficácia da realização anual. Embora diversos países europeus e organismos norte-americanos recomendem a realização do exame citopatológico a cada três anos, existe

considerável incerteza sobre o intervalo ótimo para o rastreamento e bastante variação entre países e regiões. Desse modo, a periodicidade dos exames é variável importante de ser observada nos estudos de avaliação econômica que compararam vacinação com rastreio.

1.2.2 A nova tecnologia - prevenção primária com a vacinação para HPV

A partir da inequívoca correlação entre a infecção pelo HPV e o câncer de colo uterino, o desenvolvimento de uma vacina, buscando uma prevenção primária, tornou-se um racional muito atraente. Após percorrerem suas trajetórias de desenvolvimento tecnológico, duas vacinas encontram-se disponíveis no mercado hoje em dia. A bivalente (Cervarix® - GlaxoSmithKline Inc.) contra os genótipos 16 e 18, e, outra, quadrivalente (Gardasil® – Merck & Co., Inc.), que amplia a cobertura da bivalente e inclui os genótipos 6 e 11. Aprovadas em mais de 80 países (BOSCH, 2008), no Brasil ganharam registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), primeiramente em 2006 para a quadrivalente e, em 2008, para a bivalente.

As vacinas não contêm formas virais vivas, mortas ou atenuadas; são produzidas sobre a plataforma de partículas virais recombinadas não infectantes. Estas partículas, conhecidas como partículas semelhantes ao vírus ou VLPs (do inglês *viral-like particle*) são oriundas de proteína do capsídeo viral e capazes de gerar resposta imunológica. Como as partículas não contêm DNA viral, não podem infectar as células ou se reproduzirem.

A vacina quadrivalente é produzida a partir do fungo *Sarcomices cerevisiae*. Ela contém VLPs L1, que são proteínas semelhantes aos vírions do tipo selvagem. Deve ser aplicada em três doses intramusculares, sendo a segunda e terceira dose com intervalos de 2 meses e 6 meses após a primeira.

A vacina bivalente também contém VPLS L1 mas é produzida utilizando um sistema de expressão de *Baculovírus* que utiliza células provenientes de *Trichoplusia*

ni. Sua aplicação é por via intramuscular em 3 doses, sendo a segunda e a terceira com intervalos de 1 e 6 meses a partir da primeira dose.

As duas vacinas aprovadas para prevenção primária diferem entre si em certos aspectos. Algumas destas características são dispostas no Quadro 1 a seguir.

Características	Vacina Bivalente	Vacina Quadrivalente
Nome Comercial	Cervarix®	Gardasil®
Fabricante	GlaxoSmithKline	Merck
Tipo	Vacina profilática composta de VLP L1 HPV-16/18.	Vacina profilática composta de VLP L1 HPV-6/11/16/18.
Concentração	HPV 16 — 20 µg HPV-18 — 20 µg	HPV 6 — 20 µg HPV11 — 40 µg HPV16 — 40 µg HPV18 — 20 µg
Adjuvante	AS04: hidróxido de alumínio 500 µg, 3-deacylated 50 µg	Alum: Lípido A 3-O-desacilo-4'-monofosforilo
Substrato recombinante	Baculovirus em <i>Trichoplusia ni</i>	Fungo <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Dose e esquema de aplicação	0,5ml intramuscular em 0, 1 e 6 meses	0,5ml intramuscular em 0, 2 e 6 meses

Quadro 1: Características das Vacinas anti-HPV (bivalente e quadrivalente)

Legenda: HPV: Human papillomavirus; VLP: Virus-like particle.

Fonte: Elaboração própria a partir de dados de Villa et al. (2006) e Harper (2009).

O mecanismo primário para a prevenção da infecção pelo HPV pela vacina é a resposta humoral que através da produção de anticorpos por células B que são ativadas por células T que por sua vez foram estimuladas por células apresentadoras de antígenos. Uma vez ativadas, as células B se proliferam e com a memória imunológica, quando posteriormente re-estimuladas, produzem anticorpos contra o HPV.

As vacinas parecem induzir a títulos de anticorpos substancialmente mais elevados que aqueles que acompanham a imunidade natural. Quanto à eficácia das vacinas, quatro revisões sistemáticas da literatura já foram produzidas. (LA TORRE et al., 2007; MEDEIROS et al., 2009; ARAUJO, 2010; RAMBOUT et al., 2007). La Torre et al., em sua seleção de estudos da literatura, excluíram ensaios que avaliavam a eficácia do uso da vacina pela capacidade de prevenir câncer e neoplasia intra-epitelial cervical. Definiram como desfecho a ser considerado para eficácia da vacina a persistência da infecção pelo HPV. Sabemos que existe grande limitação para o uso

deste desfecho já que o tempo de acompanhamento nos estudos selecionados foi curto e também pelo fato da infecção, embora necessária, não ser determinante para a evolução até lesões de alto grau, estas sim, de maior relevância como marcadores precoces do câncer do colo uterino. Os autores encontraram uma eficácia de 87% (IC de 95% 80–91%) e 78% (IC de 95% 62–87%) para prevenção de infecção persistente em seis meses pelo HPV 16 e 18 com as vacinas tetravalente e bivalente, respectivamente.

Rambout, no mesmo ano de 2007, publicou outra revisão sistemática que considerou como desfecho primário a presença de lesões escamosas intra-epiteliais de alto grau ou neoplasia cervical intra-epitelial grau 2 e 3. Seis estudos foram incluídos nesta revisão, sendo três deles ensaios do tipo fase II. Os achados desta meta-análise revelaram que a vacinação está associada à redução da freqüência de lesões cervicais de alto grau em mulheres entre 15 e 25 anos não previamente infectadas pelo HPV. A vacina também foi eficaz na redução de outros eventos relacionados ao HPV como persistência de infecção em 6 meses, lesões de baixo grau e verrugas genitais.

Medeiros apresentou, em 2009, um terceiro estudo com meta-análise, compilando seis estudos controlados e aleatorizados que incluíram um total de 47.236 mulheres. O desfecho primário foi a prevenção de lesões cervicais comprovadas citologicamente ou histologicamente, sendo os desfechos secundários, a segurança e a imunogenicidade da vacina. Foram tomadas como lesões cito ou histologicamente comprovadas, lesões do tipo NIC 2 e 3, neoplasia intra-epitelial vulvar, neoplasia intra-epitelial vaginal e neoplasia intra-epitelial anal. As vacinas bivalente e quadrivalente apresentaram eficácia de 93% (IC 95% 87–96%) e 62% (IC 95% 5–73%) respectivamente para redução de lesões em colo uterino, vulva, vagina e região anogenital quando comparadas aos grupos controle. Em relação ao aspecto segurança, um número maior de sintomas foi detectado no grupo que recebeu a vacina bivalente — 35% (IC de 95% 5–73%) — quando comparado aos grupos controle. Quanto à imunogenicidade, houve soroconversão em ambos os tipos de vacina.

Por fim, neste ano de 2010, Araújo realizou uma revisão sistemática com meta-análise sobre a eficácia das vacinas comercialmente disponíveis, com foco na avaliação desta eficácia estratificada por grupos etários e desfechos. Seis estudos clínicos

controlados randomizados foram selecionados, correspondendo a 40.348 mulheres. As vacinas quadrivalente e bivalente reduziram significativamente o risco da ocorrência de lesões precursoras do câncer cérvico-uterino como o NIC II em 96,9% (IC de 95%, 90,2–99,0) e NIC III em 96,2% (IC de 95% 89,0–98,7) nas análises por protocolo quando comparadas ao grupo controle. A avaliação da eficácia por faixa etária foi prejudicada porque apenas um estudo — MUÑOZ et al. (2009) — trazia seus resultados estratificados por idade, mas esta não correspondia a faixa preconizada pela população-alvo pelos produtores do insumo. A população do estudo em questão correspondeu a 3.817 mulheres de 24-45 anos, sem história prévia de infecção pelos subtipos vacinais (6, 11, 16 e 18), arroladas em um estudo multicêntrico randomizado com a vacina quadrivalente controlado por placebo, com tempo de seguimento de 26 meses. Usando um desfecho que combinava infecção persistente por no mínimo 6 meses de duração, neoplasia intra-epitelial cervical e lesões genitais externas, foi encontrada uma eficácia de 91,8% (IC de 95% 67,1–99,1) para a faixa etária de 24–34 anos e de 88,6% (IC de 95%, 51,9–98,7) para a faixa etária de 35–45 anos. A autora da revisão chama atenção que, embora a vacinação profilática pareça prevenir a infecção pelo HPV em mulheres de 15 a 45 anos sem infecção prévia pelos subtipos virais cobertos pela vacina por pelo menos 5 anos, na avaliação da eficácia e impacto da vacina na incidência e mortalidade do câncer cervical será necessário, contudo, tempo maior de seguimento dos estudos.

O Quadro 2 a seguir traz uma visão geral dos estudos primários incluídos nos trabalhos de revisão da eficácia das vacinas para o HPV e o Quadro 3 uma síntese das revisões sistemáticas já publicadas na literatura.

Estudo	Mao et al.	Harper et al.	Villa et al.	Hildesheim et al.*	FUTURE I	FUTURE II	Garland et al.	PATRICIA	Munoz et al.
Ano	2006	2006	2006	2007	2007	2007	2007	2007	2009
Fase tipo	II	II	II	III	III	III	III	III	III
Controle	Placebo	Placebo	Placebo	Vacina HAV	Placebo	Placebo	Placebo	Vacina HBV	Placebo
Idade média	20	20	20,1	31,5	20,3	20	20,2	20	34,3
Vacina/vírus	Monovalente 16	Bivalente 16/18	Quadrivalente 6/11/16/18	Bivalente 16/18	Quadrivalente 6/11/16/18	Quadrivalente 6/11/16/18	Quadrivalente 6/11/16/18	Bivalente 16/18	Quadrivalente 6/11/16/18
Esquema de vacinação	0,2,6 meses	0,1,6 meses	0,2,6 meses	0,1,6 meses	0,2,6 meses	0,2,6 meses	0,2,6 meses	0,1,6 meses	0,2,6 meses
Crítérios de inclusão	Papanicolaou normal; Não exclui HPV positiva	< 6 parceiros; Papanicolaou normal; sem antecedentes de excisão de lesão cervical	< 5 parceiros; Papanicolaou normal; Virgens em busca de contracepção	Idade entre 15 e 25 anos; boa saúde; entender espanhol; assinar consentimento.	< 6 parceiros; Papanicolaou normal; sem história de verrugas genitais	< 5 parceiros; Papanicolaou normal	Mulheres saudáveis, não grávidas, sem história de verrugas genitais ou citologia anormal, com ≤ 4 parceiros	< 6 parceiros; Papanicolaou normal	Mulheres de 24 a 45 anos sem história de infecção pro HPV e tratamento cirúrgico de lesões de colo do útero ou verrugas genitais
Amostra	2.392	1.113	552	7.466	5.455	12.167	5.454	18.644	3.819
Desfecho primário	Infecção persistente pelo HPV 16/18 em 6 meses	Infecção pelo HPV 16/18 em 6 e 12 meses	Composto: Verruga genital; infecção pelo HPV em 60 meses; presença de lesão intra epitelial cervical, vaginal, anogenital	Taxa de infecção pelo HPV	Qualquer NIC ou piora do existente; qualquer lesão genital externa	NIC 2 ou 3; câncer cervical	NIC 1, 2 e 3, adenocarcinoma in situ	NIC 2 ou pior	Infecção ou doença associada ao HPV, infecção persistente
Tempo de seguimento	42 meses	47,7 meses	60 meses	12 meses	48 meses (dados publicados de 3 anos)	48 meses (dados publicados de 3 anos)	36 meses	14.8 meses	26 meses
Crítérios por Intenção de tratar modificados (CITM)	Sorologia e DNA negativo para HPV no D1; ter recebido ao menos uma dose da vacina; violações de estudo incluídas	Ter recebido ao menos uma dose; ter dados de desfecho no seguimento tardio do estudo; contagem de pacientes na 1ª dose	Ser negativo para tipo de HPV da vacina; ao menos uma dose; violações de estudo incluídas; contagem de pacientes 30 dias após 1ª dose.	—	Todos os pacientes randomizados, independente do HPV ou evidencia de neoplasia cervical de base; casos contados a partir do D1	Todos os pacientes randomizados, independente do HPV ou evidencia de neoplasia cervical de base; casos contados a partir do D1	Todos os randomizados, independente do status de infecção pelo HPV ou evidencia de doença anogenital associada	Sem infecção pelo HPV da vacina na inclusão; ao menos uma dose; casos contados a partir do D1	—
Estudo	Mao et al.	Harper et al.	Villa et al.	Hildesheim al*	FUTURE I	FUTURE II	Garland et al.	PATRICIA	Munoz et al.

Análise pelo protocolo (APP)	Sorologia na entrada; DNA HPV até mês 7; receber 3 doses; violações excluídas; casos contados a partir de 7 meses	Sorologia na entrada; DNA HPV até mês 6; receber 3 doses; casos contados a partir de 6 meses	Sorologia na entrada; DNA HPV 1 mês pós dose 3; receber 3 doses em 1 ano; violações excluídas; casos contados em 1 mês após última dose.	—	Sorologia e DNA HPV na entrada; permanecerem 1 mês pós dose3; receber 3 doses em 1 ano; violações excluídas; casos contados a partir de 1 mês pós dose 3	Sorologia e DNA HPV na entrada; permanecerem 1 mês pós dose 3; receber 3 doses em 1 ano; violações excluídas; casos contados a partir de 1 mês pós dose 3	Sem história de verrugas genitais ou alteração no teste de Papanicolaou, ≤5 parceiros sexuais	Não realizado	—
Frequência do Papanicola ou	6 meses	6 meses	6 meses	—	6 meses	12 meses	6 meses	12 meses	12 meses
Resultados no desfecho primário (IC 95%)	0,15 (0,10 – 0,21)	0,14 (0,06 – 0,32)	Verruga: 0,13 (0,01–1,28) Infecção 60 meses Qualquer lesão: 0,13 (0,03–0,58)	Não se trata de estudo de prevenção	CITM: Verruga 0,13 (0,08 – 0,22) APP: Verruga 0,31 (0,22 – 0,44) CITM: Qualquer NIC 0,46 (0,35–0,60) APP: Qualquer NIC 0,13 (0,08 – 0,22) CITM: NIC 2 ou 3: 0,65 (0,46 – 0,92) APP: NIC 2 ou 3: 0,13 (0,07 – 0,27) Adenocarcinoma: 0,17 (0,02 – 1,39)	CITM: NIC 2 ou 3: 0,56 (0,43 – 0,73) APP: NIC 2 ou 3: 0,15 (IC 0,08 – 0,27) Adenocarcinoma: 0,71 (0,23 – 2,25)	CITM: NIC 2: 0,71 (0,46-1,08); NIC 3: 0,89 (0,42-1,36) Adenocarcinoma: 0,83 (0,98-1,38) APP: NIC 2 0,98 (0,39-1) NIC 3: 0,97 (0,52-1) adenocarcinoma: 0,92 (0-1,37)	CITM: NIC 2 ou pior: 0,19 (0,08 – 0,44)	CITM: Infecção persistente ou doença: 0,70 (0,55-0,89) APP: Infecção persistente ou doença: 0,90 (0,73-0,97)

Quadro 2: Estudos incluídos nas revisões sistemáticas sobre eficácia das vacinas anti-HPV (conclusão)

Legenda: Análise pelo protocolo — APP; CITM — Critérios por Intenção de tratar modificados; D1 — dia 1; DNA HPV — Teste molecular para HPV; HAV — Vírus Hepatite A; HBV — Vírus Hepatite B; HPV — Papilomavirus; IC — Intervalo de confiança 95%; NIC 2 — Neoplasia intraepitelial grau II.

Notas: * — Estudo avaliou capacidade de negativar infecção já existente (não é estudo de uso profilático).

Autor	Ano	Inclusão	Desfecho primário avaliado	Nºde estudos	Modelo de análise / Medida de resultado	Resultado (IC 95%)
La Torre	2007	Estudos controlados e randomizados	Persistência de infecção pelo HPV em 6 meses	5	Não especificada RR	RR: HPV 16 — 0,13 (0,09-0,20) HPV 18 — 0,22 (0,13-0,38)
Rambout	2007	Estudos controlados e randomizados	NIC II e III	6	Análise por protocolo OR Análise por intenção de tratar modificada OR	OR: APP — 0,14 (0,09- 0,20) ITTM — 0,52 (0,43-0,63)
Medeiros	2009	Estudos fase III	NIC I, NIC II e III; NIV; NIVA; NIA, todas citológica ou histologicamente confirmadas	6	Análise por intenção de tratar modificada OR	OR: Bivalente — 0,07 (0,04-0,14) Quadrivalente — 0,38 (0,26-0,57)
Silva	2010	Estudos controlados e randomizados	Persistência de infecção pelo HPV em 6 meses e 12meses;NIC II e III; adenocarcinoma	6	Análise por protocolo RR Análise por intenção de tratar modificada RR	RR: Infecção persistente 6m APP — Ambas — 0,06 (0,04-0,09) Infecção persistente 12m APP — Ambas — 0,09 (0,06-0,14) NIC 2 APP — Ambas — 0,03 (0,01-0,1) ITTM — Ambas — 0,47 (0,29-0,48) APP — QUADRI — 0,02 (0,00-0,14) ITTM — QUADRI — 0,52 (0,40-0,69) NIC 3 APP — Ambas — 0,04 (0,01-0,11) ITTM — Ambas — 0,68 (0,49-0,74) APP — QUADRI — 0,07 (0,00-0,48) ITTM — QUADRI — 0,65 (0,5-0,84)

Quadro 3: Revisões sistemáticas sobre eficácia das vacinas anti-HPV

Legenda: RR — risco relativo; OR — *odds ratio* (razão de probabilidades) APP – Análise por protocolo, ITTM – Análise por Intenção de tratamento modificada

Ao analisar os estudos incluídos nestas revisões sistemáticas citadas, alguns comentários merecem ser feitos. Primeiro, apenas três estudos com objetivo de avaliar o papel profilático da vacina são do tipo fase III⁶. Exceto pela revisão de Araújo, foram incluídos estudos, geralmente de fase I ou II, que inclusive testam vacina não disponível comercialmente (monovalente contra o sorotipo 16) e que tinham por foco a avaliação, sobretudo de imunogenicidade. Via de regra, os tempos de seguimento dos ensaios clínicos incluídos nas revisões são ainda pequenos, não ultrapassando 60 meses, não permitindo estimativas diretas do impacto da vacinação na incidência da neoplasia em tela. Além do uso de desfechos diversos, a eficácia foi avaliada frente a resultados considerados intermediários na história natural do câncer cérvico-uterino (ALTS GROUP, 2003) e parte destas lesões podem regredir, em alguns casos mesmo sem tratamento. Por fim, populações e faixas etárias examinadas também diferentes e, em sua maioria, não contemplam aquela para a qual a vacinação é preconizada, qual seja, adolescentes e pré-adolescentes antes do início da vida sexual ativa.

Pelo exposto, quanto ao impacto das vacinas na incidência e mortalidade relacionada ao câncer do colo uterino, sabemos que um maior tempo de seguimento se faz necessário e, desta forma, em nenhuma destas revisões sistemáticas foi possível aferir este desfecho. Kulasingan et al., 2008 consideram que este impacto somente poderá ser sentido após um longo período de latência, que se estima superior a pelo menos 10-20 anos após a introdução de um programa de vacinação. Um maior aprofundamento na interpretação dos dados precisa, pois, ser realizado antes de considerar a vacinação como a melhor opção para o controle do câncer do colo de

⁶ No desenvolvimento de um medicamento ou imunobiológico, os testes clínicos comportam quatro fases sucessivas. Um estudo de fase I testa o medicamento pela primeira vez e seu objetivo principal é avaliar a segurança do produto investigado e a presença de efeitos colaterais que inviabilizem seu uso. Nesta fase, o produto é testado em pequenos grupos (10–50 pessoas), geralmente, de voluntários saudáveis, e tem duração usual de seis meses a um ano. Se o produto se mostrar seguro, entra em estudos de fase II, mais longos (geralmente com mais de um ano de duração) e envolvendo um número maior de voluntários (70-100). Os critérios de inclusão e exclusão são muito rígidos e, os participantes são muito distantes da média dos pacientes que serão os potenciais beneficiários do medicamento em teste. Esta fase objetiva avaliar a eficácia do medicamento/imunobiológico, isto é, se funciona para tratar determinada doença, e também obter informações mais detalhadas sobre a segurança (toxicidade). Se os resultados se mostrarem satisfatórios, o produto será estudado sob forma de um estudo clínico fase III, quando é comparado com o melhor tratamento padrão existente. O número de pacientes aumenta para 100 a 1.000. Geralmente, os estudos desta fase são randomizados, com os pacientes divididos em dois grupos: um grupo controle, que recebe o tratamento padrão, e o grupo investigacional, que recebe o novo produto. Nessa fase, os critérios de inclusão e exclusão são menos restritos do que os exigidos na fase II, mas ainda há diferença entre os participantes dessa fase e os pacientes potenciais da prescrição do novo produto. Apenas na fase IV, quando o produto já foi aprovado para ser comercializado, se pode avaliar a efetividade e segurança no mundo real.

útero em nosso meio, independente mesmo dos resultados dos estudos de avaliação econômica. O racional da prevenção primária com a vacina é atraente e existe ao menos um antecedente de sucesso com o uso da vacina contra o vírus B, que conseguiu reduzir a incidência de hepatocarcinoma. (WICHAJARN; WIANGNON, 2008). Além disso, a falta de uma análise crítica dos elementos científicos disponíveis tem transformado a vacina do HPV em um fenômeno de aprovação pelos governos até mesmo quando uma agência reguladora local, em suas análises técnicas, se posiciona inicialmente contra a sua aprovação. (ROUGHEAD; GILBERT; VITRY, 2008). O estudo de caso publicado por estes autores registra de forma clara a pressão exercida sobre o comitê australiano (*PABC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) que define quais as incorporações devem ser realizadas em termos de medicamentos. Sendo um comitê independente e que, por legislação, deve aprovar novas tecnologias médicas com base em eficácias comparadas, segurança e custo efetividade, em 8 de novembro de 2006, se posicionou contra a utilização da vacina alegando que ainda existia falta de informação de quanto tempo a vacina se manteria efetiva, se seria necessário um reforço de dose e de como seria determinado um grupo adequado para seguimento. E ainda, que a vacina não apresentava uma relação de custo-efetividade que justificasse a sua aprovação. A reação do governo, dos médicos em geral e da sociedade foi tão grande que no dia 28 do mesmo mês, o comitê reconsiderava a sua recomendação alegando que novos dados haviam sido apresentados e que, em função da redução de preço pelo fabricante, a vacina passava a apresentar uma relação de custo efetividade aceitável para o contexto australiano.

Para ambas as vacinas, ainda persistem dúvidas quanto ao verdadeiro impacto da sua utilização em larga escala e em longo prazo. Dúvidas persistem quanto ao papel dos sorotipos não cobertos pela vacina. Sabe-se que apenas os sorotipos 16 e 18 isoladamente são responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer invasivo globalmente. (SCHIFFMAN et al., 2007). O que não sabemos ainda é da possibilidade de uma futura dominância dos sorotipos carcinogênicos não cobertos pela vacina. Não dispomos de forma conclusiva de dados sobre a duração da proteção imunológica que será obtida com as vacinas. (LIPPMAN et al., 2007). Com a proposta de vacinação de meninas com idade em torno de 10 anos e, considerando o tempo de exposição ao

HPV, poderemos necessitar de dose de reforço da vacina, fato este que modifica os custos associados e, por conseguinte, os resultados das análises de custo efetividade.

Outro aspecto crítico é o de que a vacina não é de caráter substitutivo aos programas de prevenção secundária. A perspectiva de impacto na incidência e mortalidade pelo carcinoma de colo uterino com a estratégia de vacinação é em longo prazo. A faixa etária alvo para a vacina deixa grande parte das mulheres fora do esquema de vacinação e sabemos que não foi verificado efeito terapêutico da vacina nas já portadoras do HPV. (HILDESHEIM et al., 2007). Programas de vacinação direcionados a adolescentes têm, tradicionalmente, menores taxas de adesão (MAST et al., 1998) e a plena imunização envolve três doses (ou talvez mais, se vier a se identificar necessidade de doses de reforço). Desta forma, todas as mulheres, inclusive as vacinadas, devem manter-se em rastreamento dentro da estratégia preconizada.

1.3 Necessidade de decisão sobre incorporação da nova tecnologia: contribuições das avaliações econômicas

A realidade do câncer de colo do útero, mesmo em países mais desenvolvidos, é uma prioridade que merece atenção continuada até que os resultados das medidas tomadas se expressem em melhores dados epidemiológicos. Embora a vacina esteja ocupando grande espaço na discussão, o problema vai muito além dos aspectos de eficácia e custo-efetividade da mesma. O câncer do colo do útero encerra um encadeado de problemas de esferas outras que vão desde sócio-educacionais, passam pelos relacionados à estrutura da assistência à saúde e chegam às questões políticas e culturais.

Ao longo do processo de desenvolvimento desta doença, diversas oportunidades de ação podem ser contempladas e, em cada uma delas, opções de uso de diferentes tecnologias também podem ser vislumbradas. A abordagem de uma avaliação de tecnologias em saúde deve não apenas analisar a tecnologia em foco, mas, sobretudo, observar as diversas oportunidades e barreiras relacionadas às medidas para controle

do agravo à saúde em questão, se possível promovendo a saúde e prevenindo a doença. Por outro lado, deve explicitar o compromisso de oferecer ao tomador de decisão as melhores informações possíveis, traduzindo o conhecimento científico disponível em elementos para a decisão.

Sabe-se que existem lacunas em termos de dados para o exercício da tomada de decisão. Isto é inerente ao processo de desenvolvimento tecnológico, que requer tempo de maturação e, ao mesmo tempo, lida com diversas pressões para que escolhas sejam realizadas. Desta forma, o processo de tomada de decisão deve ser o mais refinado possível, mesmo que a incerteza faça parte dele.

Mesmo em países ricos e, sobretudo, naqueles mais carentes, os elevados custos das novas tecnologias e os limitados recursos disponíveis para serem aplicados exigem uma tomada de decisão criteriosa, de modo que o melhor retorno em termos de saúde possa ser alcançado. Neste sentido, elementos relacionados à eficácia das novas tecnologias não são o bastante para que a decisão seja tomada. Devem-se buscar informações referentes às relações de custo e efetividade, informações estas que são trazidas pelas chamadas avaliações econômicas em saúde, grupo de métodos utilizados na avaliação de tecnologias em saúde que vem sendo objeto de muita atenção tanto por parte dos planejadores de saúde como das agências internacionais e demais organismos preocupados com o aumento da eficiência na alocação de recursos em saúde.

Drummond et al. (2005) definem as avaliações econômicas como técnicas analíticas formais para comparar propostas alternativas de ação, tanto em termos de seus custos como de suas conseqüências, positivas e negativas⁷. Segundo Vianna e Caetano (2005), “essas análises comparativas ponderam os ‘valores’ dos recursos aplicados e dos resultados obtidos, ajudando nas decisões sobre o uso dos recursos.” (p. 749).

As avaliações econômicas têm por racionalidade o conceito de custo de oportunidade. Ele consiste no custo em que a sociedade incorre ao disponibilizar uma

⁷ Avaliações econômicas completas necessariamente comparam tecnologias e as comparam em termos dos seus custos (uso dos recursos associados a duas ou mais intervenções alternativas, como, por exemplo, a vacina para HPV e a prática de rastreio tradicional vigente em um dado país) e suas conseqüências (desfechos, efeitos, etc). Avaliações que não estabelecem comparações entre alternativas ou que não comparam custos e conseqüências (apenas um ou outro) são chamadas de avaliações parciais.

tecnologia sanitária à população, à medida que os recursos empregados para tal ficam indisponíveis para outros fins. O custo de oportunidade também é conhecido como o valor da melhor alternativa não concretizada, em consequência da utilização de recursos limitados na produção de um determinado bem ou serviço de saúde. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009a). É por isso que, para a realização de uma avaliação econômica, se faz necessário que, para cada alternativa sob exame, se conheça os custos e os resultados e que mais de uma alternativa seja comparada, ainda que ela possa ser o tratamento usual ou mesmo nada a fazer.

Um estudo clínico controlado e aleatorizado, se bem desenhado, é capaz de definir a eficácia ou efetividade de determinada medida em saúde. Desta forma, se os recursos fossem ilimitados seria relativamente simples fazer escolhas com base naquilo que funciona melhor. (GOODACRE; McCABE, 2002). Assim, devemos, além de conhecer a efetividade das alternativas tecnológicas, entender as relações de custo-efetividade entre elas para que, a partir daí, possamos optar pela que seja mais custo-efetiva. Não basta uma estratégia ser menos custosa, uma vez que ela também pode ser menos efetiva. Mas, se no processo de análise, identificamos uma alternativa que, além de menos custosa, é mais efetiva, chamamos esta de estratégia dominante.

Quando não identificamos uma estratégia dominante, devemos optar pela alternativa que ofereça a melhor relação entre o custo incremental e o ganho incremental nos parâmetros de saúde previamente definidos. Estes parâmetros previamente definidos também devem ser criticamente analisados, já que a sua relevância é fundamental e pode conter algum juízo de valor. (GOODACRE; McCABE, 2002).

Sabemos ainda que é preciso definir uma perspectiva na avaliação econômica que será realizada, ou seja, o ponto de vista sob o qual se contabilizam custos e benefícios, podendo este ser o de um serviço/hospital, secretaria de Saúde ou mesmo de todo o Sistema de Saúde. O ponto de vista mais abrangente é o da sociedade, no qual todos os custos e efeitos são considerados, independente de quem incorre nos mesmos ou obtém os efeitos. (VIANNA; CAETANO, 2005). Esse ponto de vista é recomendado como o ponto de vista primário e mais relevante, especialmente para as decisões do setor público. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009b).

Para diversas intervenções em saúde, como o caso das vacinas profiláticas para o HPV, os benefícios ocorrem apenas no médio e longo prazo. Nestas situações, modelos matemáticos são necessários para projetar o impacto da intervenção para além do horizonte de tempo dos estudos clínicos. Estes modelos buscam realizar uma representação estruturada do mundo real, incorporando as probabilidades dos eventos, os recursos utilizados e os custos relacionados a eles, assim como os desfechos alcançados na saúde⁸ (HALPERN et al. 1999)⁹.

Buxton et al. (1997) listam um conjunto de propósitos para o estudo de intervenções utilizando modelos, vários dos quais se aplicam a intervenção em tela:

- Extrapolar os resultados para além do tempo em que os dados estão disponíveis (por exemplo, para toda a vida de uma coorte de mulheres de certa idade) ou de desfechos intermediários para finalísticos (casos evitados pela vacina de infecção ou de lesões precursoras para casos de câncer ou mortes por câncer de colo do útero);
- Generalizar resultados para outros contextos diferentes daqueles em que foram gerados;
- Realizar análises quando outros dados (tais como comparações diretas) não estão disponíveis;
- Extrapolar dados de estudos clínicos para situações de “mundo real” e atualizar achados de estudos, na medida em que novos dados se tornem disponíveis, produzindo projeções revisadas.

As avaliações econômicas devem tomar como base o curso natural da condição e o provável impacto que a intervenção tem sobre este. As decisões acerca horizonte temporal da análise devem ser capazes de capturar todas as consequências e os custos relevantes para a medida de resultado escolhida. (MINISTÉRIO DA SAÚDE,

⁸ Modelos têm dois componentes: estrutura e parâmetros. A “estrutura” refere-se aos estados de saúde representados no modelo e as transições possíveis entre eles. Os “parâmetros” do modelo incluem os valores de probabilidades assinalados as transições entre os estados de saúde. Dados sobre a evolução da doença alimentam o modelo analítico de tomada de decisões, através de seus parâmetros.

⁹ Maiores detalhes sobre os tipos de modelos utilizados nos estudos de avaliação econômica, em particular no caso daqueles relativos à vacina para HPV, serão trazidos no capítulo de resultados, junto com a discussão dos tipos de modelagem identificados nos estudos incluídos nessa revisão.

2009b). Isso é ainda mais importante em se tratando de condições crônicas, como é o caso das neoplasias, inclusive aquela que é pano de fundo desta dissertação.

Ainda que comparações entre alternativas de intervenção sejam feitas em um ponto no tempo, habitualmente o momento presente, os custos e resultados das intervenções em saúde não necessariamente (aliás, muito raramente), acontecem sincronicamente. Usualmente, custos e conseqüências ocorrem ao longo de um período variado de tempo — custos mais precocemente e benefícios, como evitar a doença, por exemplo, mais tardiamente — e diferentes intervenções podem ter perfis temporais de custos e conseqüências diversos. Por isso, as análises econômicas devem também considerar o efeito da passagem do tempo sobre os custos e resultados realizados no futuro, os quais devem ser descontados do seu valor no momento presente, usando-se uma taxa de desconto padrão, quando o universo temporal de análise for superior a um ano. (TORGERSON; RAFTERY, 1999). Não existe uma concordância geral sobre a taxa de desconto apropriada e, além disso, a preferência no tempo varia entre as culturas e sociedades. A escolha da taxa de desconto pode ter grande influência nas razões de custo-efetividade e é elemento importante a ser levado em consideração na comparação e síntese de avaliações sobre uma dada intervenção.

Por fim, algumas palavras devem ser ainda ditas sobre as chamadas análises de sensibilidade. Todas as avaliações econômicas são realizadas em condições de variabilidade e incerteza sobre os parâmetros usados nas suas estimativas. Podem existir, por exemplo, incertezas associadas com as estimativas de certos custos, dos resultados e de outras variáveis utilizadas, como por exemplo a probabilidade de mudança de um estado de saúde para outro ao longo da passagem do tempo e a adesão às intervenções propostas. Análises de sensibilidade são o procedimento mais comum para avaliar o impacto da variabilidade dos dados e da incerteza nos resultados finais. Segundo as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias para o Ministério da Saúde (2009b), uma análise de sensibilidade consiste de três estágios: (a) identificação dos parâmetros que são objetos de questionamento; (b) escolha de uma faixa plausível de variação dos fatores relacionados à incerteza, e (c) apresentação dos diferentes resultados decorrentes da variação dos parâmetros

selecionados. Todos estes três aspectos necessitam ser observados e avaliados na revisão dos estudos aqui empreendida.

Destacados estes aspectos gerais, cabe ser mencionado ainda que podem ser realizados diferentes tipos de avaliações econômicas, que se diferenciam segundo a forma como se mensuram as conseqüências das intervenções em saúde sob comparação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009):

- Análise de custo-benefício — Avaliação econômica completa de tecnologias, no âmbito da Saúde, em que tanto os custos das tecnologias comparadas quanto seus efeitos são valorizados em unidades monetárias.
- Análise de custo-minimização — Avaliação econômica que compara somente os custos de duas ou mais tecnologias, partindo de evidências de que os efeitos sobre a saúde que resultam das tecnologias comparadas são considerados similares.
- Análise de custo-utilidade — Avaliação econômica completa que permite a comparação entre quaisquer tipos de intervenções de saúde e os efeitos dessas, medidos em Anos de Vida Ajustados pela Qualidade.
- Análise de custo-efetividade — Avaliação econômica completa, no âmbito da Saúde, que compara distintas intervenções de saúde, cujos custos são expressos em unidades monetárias e os efeitos, em unidades clínico-epidemiológicas.

Expressas essas linhas gerais sobre as avaliações econômicas, a seção seguinte volta-se a examinar brevemente os estudos deste tipo empreendidos sobre a vacina para o HPV.

1.3.1 Avaliações econômicas relativas à vacina para HPV — existe espaço ou justificativa para elaboração de (mais) uma revisão sistemática sobre o tema?

Para qualquer país, a decisão de introduzir uma nova intervenção de saúde pública, aí incluída a vacinação para o HPV, deve levar em conta múltiplos fatores, que incluem a carga da doença, a efetividade da intervenção e de seus comparadores, os

custos financeiros de iniciar e manter o programa, a custo-efetividade da nova intervenção vis-à-vis as alternativas disponíveis, a capacidade do programa e a infraestrutura necessária para a oferta bem sucedida da intervenção e a probabilidade de aceitabilidade cultural, bem como a vontade política e a capacidade de financiamento do setor saúde e da sociedade.

No caso da vacina para o HPV, agrega-se a isso, o grande quantitativo de incertezas ainda relacionado à prevenção primária: diferenças de prevalência local de subtipos virais; efetividade na prevenção de casos de câncer invasivos e não invasivos em cenários de vida real; duração da imunidade; necessidade de dose(s) de reforço; possibilidade de imunização cruzada para outros subtipos do HPV; potencial de mudança da ecologia viral, com surgimento ou mudança de importância etiopatogênica de outros subtipos inicialmente menos relevantes, etc.

Por fim, e não menos importantes, devem ser mencionadas as significativas dificuldades operacionais e culturais, a serem enfrentadas na implantação adicional de um programa de imunização universal em meninas adolescentes e pré-adolescentes. A utilização de cenários alternativos, como por exemplo, programas de vacinação baseados nas escolas, pode ser portanto uma estratégia interessante, mas isso pode significar a necessidade de montagem de estruturas específicas até então não disponíveis, que incorrerão em adicionais de custo e em diferenciais de adesão, com conseqüentes impactos na efetividade, podendo alterar as relações de custo-efetividade.

Pelo exposto, desde o surgimento das vacinas para o HPV, diversas avaliações econômicas vêm sendo empreendidas visando examinar a relação de custo-efetividade de sua introdução nos sistemas de saúde de uma grande variedade de países. Resultados diversos em termos de relações de custos e ganhos incrementais foram encontrados e isso não exatamente inesperado.

Diferentes análises de uma mesma intervenção podem produzir resultados muito discordantes e, até mesmo, contraditórios; isto pode conduzir a confusão e também produzir descrédito destas análises. Diferenças sutis nos métodos podem produzir diferenças substanciais nos resultados. Um exame detalhado dos estudos, em particular dos discordantes, frequentemente revela importantes diferenças em áreas

chaves, que incluem, dentre outros: (1) pressupostos do modelo (por exemplo, é a transmissão da infecção pelo HPV levada em conta no modelo epidemiológico?); (2) *inputs* do modelo (por exemplo, prevalência de estados importantes ou o risco de se progredir de infecção para doença ativa); (3) resultados avaliados (casos de morte ou de doença evitados, por exemplo), e (4) custos (inclusão tanto de custos diretos como indiretos e de que perspectiva econômica). Dado que estes parâmetros dos modelos são determinados pelos analistas, a forma como eles são selecionados podem refletir suas preferências, gerando diferenças nos resultados. Sabemos também que podemos esperar diferenças em termos de resultados nas relações de custos e ganhos incrementais quando tratamos de diferentes ambientes no tocante as características econômicas e de saúde.

Examinar e compreender de forma mais detalhada, mediante uma análise mais sistemática dos estudos, pode trazer informações relevantes e que melhor permitam qualificar os resultados obtidos, possibilitando um melhor uso dos mesmos nos processos decisórios.

Revisões sistemáticas são desenhadas para identificar, revisar e sintetizar as evidências possíveis após uma cuidadosa avaliação das qualidades e fraquezas metodológicas dos estudos disponíveis. (MULROW, 1996). Algumas já foram produzidas avaliando os estudos de custo-efetividade da vacina contra o HPV. (ARMSTRONG, 2010; JEURISSEN; MAKAR, 2009; MARRA et al., 2009; MUHLBERGER et al., 2008; TECHAKEHAKIJ; FELDMAN, 2008).

Techakehakij et al. (2008) compilaram da literatura estudos que realizassem análises econômicas da utilização da vacina contra o HPV. Um total de oito estudos publicados antes de 2007, cinco dos quais contemplando trabalhos dos EUA, foram tabulados e, em sua discussão, os autores reforçam a importância de uma melhor observação das avaliações econômicas nos países menos desenvolvidos.

Jeurissen e Makar, em revisão sistemática publicada em 2009, avaliaram 11 estudos, de cinco diferentes países (Estados Unidos, Canadá, França, Israel e Austrália), que abordaram os impactos epidemiológicos e econômicos da utilização da vacina contra o HPV, mas excluiu aqueles realizados nos países em desenvolvimento, sob alegação de que as estratégias de rastreamento do câncer cervical nestes contextos

eram muito diferentes daqueles do mundo mais desenvolvido. Esta exclusão limitou a observação destas análises em ambientes nos quais elas são de extrema importância, dada a alta carga da doença e as limitações econômicas ainda mais pronunciadas.

Em revisão sistemática de 21 estudos publicados até meados de 2008 que analisaram a efetividade e custo-efetividade (apenas 13 de avaliação econômica) desta nova intervenção frente a programas de rastreamento com base no teste de Papanicolaou, Marra et al. (2009) optaram por explorar as modelagens utilizadas — classificando-as em (1) modelos de Markov, (2) modelos híbridos, e (3) modelos dinâmicos — e buscando entender se as diferentes estruturas dos modelos, parâmetros e pressupostos podiam interferir nos resultados de custo-efetividade observados.

Armstrong publicou, em 2010, a mais recente revisão sistemática sobre a custo-efetividade da vacina contra o HPV. Seu artigo limitou-se, contudo, apenas a estudos produzidos nos Estados Unidos e incluiu publicações até fevereiro de 2010. Foram encontrados 11 estudos, dois dos quais abordaram análises em populações diferentes das mulheres adolescentes: o primeiro avaliou o uso da vacina em meninos e o outro estudou mulheres com mais de 30 anos.

Existem algumas controvérsias sobre a utilidade de revisões sistemáticas de avaliações econômicas com o objetivo de obter medidas de síntese, devido à ampla faixa de fatores que limitam a generalização dos resultados ao longo do tempo e entre diferentes sistemas de saúde. (ANDERSON, 2010). Nem sempre é possível a este tipo de revisão produzir afirmativas se a “intervenção é custo-efetiva”, mas elas podem ser de grande ajuda para os tomadores de decisão melhor compreenderem o problema com o qual estão lidando, incluindo os principais parâmetros que devem ser considerados e as razões para considerá-los, além da extensão das diferenças entre os ambientes em termos dos custos e custo-efetividades. (DRUMMOND, 2002).

A revisão empreendida neste trabalho ancora-se em três motivações. A primeira repousa na constatação de que tem havido um intenso ritmo de publicação de estudos de avaliação econômica sobre este tema. Entretanto, a maior (em termos de número de trabalhos incluídos) e mais abrangente das revisões sistemáticas mencionadas (MARRA et al., 2009) fechou suas buscas em meados de 2008 e a produção de estudos sobre o tema tem sido intensiva desde então. Apenas em 2009 e 2010, 11

estudos sobre a custo-efetividade da vacina para HPV foram identificados na busca realizada para esta revisão, muitos dos quais podem estar se beneficiando de maiores informações que tenham se acumulado sobre a efetividade da intervenção vacina, na medida em que aumentam os tempos de seguimento dos estudos clínicos controlados. Uma nova revisão poderia se beneficiar do fato de agregar estes novos produtos da literatura.

Parece também razoável se esperar que esse aumento de trabalhos possa estar contemplando, agora de uma maneira mais presente, avaliações em países em desenvolvimento, exatamente aqueles onde coexistem as maiores prevalências da neoplasia e as maiores restrições de recursos. Desse modo, um esforço especial de levantar e sintetizar as informações procedentes dessas nações pode trazer algumas informações relevantes sobre a eficiência da imunização nestas áreas.

Por fim, a revisão executada objetiva trazer subsídios que possibilitem o desenho e desenvolvimento posteriores de um estudo de custo-efetividade da vacina para HPV em nosso meio. O fato da incidência e, sobretudo, a mortalidade pelo câncer cérvico-uterino se manterem ainda em patamares tão elevados no Brasil, bem como a presença de vacinas aprovadas para comercialização no país e já em uso no nosso sistema de saúde¹⁰, naturalmente geram pressões para que o setor público as incorporem ao Programa Nacional de Imunizações. Nesse sentido, urge o desenvolvimento de estudos desse tipo em nosso meio, mas que efetivamente se apoiem em dados e características nacionais e que reflitam a perspectiva, estrutura de custos e práticas do sistema de saúde brasileiro. Espera-se que a revisão dos modelos, suas estruturas e parâmetros, possam auxiliar nesse futuro trabalho, a ser desenvolvido sob condições de tempo e factibilidade que não seriam compatíveis com os curtos prazos de um Mestrado Profissional, no qual se insere a presente dissertação.

¹⁰ Em sua maioria, de forma pontual no cuidado privado de saúde, ainda que já existam propostas de utilização pelo setor público em algumas localidades brasileiras.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo deste trabalho foi sintetizar as evidências procedentes de uma revisão sistemática da literatura de estudos de avaliação econômica da utilização da vacina contra o papilomavírus humano em meninas adolescentes e pré-adolescentes.

2.2 Objetivos específicos

1. Levantar e sintetizar as análises de custo-efetividade e custo-utilidade relacionadas ao uso da vacina contra o papilomavírus humano na população-alvo prioritária para imunização;
2. Avaliar os modelos aplicados, desfechos estabelecidos, resultados alcançados e as lacunas de conhecimento apontadas nestes estudos;
3. Analisar os estudos relacionados a vacina em nações menos desenvolvidas, com vistas a identificar eventuais aspectos particulares destas avaliações, que possam impactar diferentemente na custo-efetividade da vacina nestes contextos.

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de estudo

Revisão sistemática qualitativa das avaliações econômicas que abordaram a utilização da vacina contra o papilomavírus humano em meninas adolescentes e pré-adolescentes.

3.2 Questão norteadora

A revisão sistemática realizada teve como pergunta norteadora: Qual o perfil dos estudos de avaliação econômica sobre a utilização da vacina contra o papilomavírus humano em meninas adolescentes?

3.3 Busca e seleção dos artigos na literatura

A busca na literatura foi feita com o objetivo de selecionar estudos de avaliação econômica *sensu strictu*, qual seja, trabalhos que comparassem alternativas quanto aos custos e conseqüências, tendo como foco a prevenção do câncer de colo de útero mediante a utilização da vacina contra o papilomavírus humano em meninas entre 9 e 12 anos de idade, publicados no período de 2000 a junho de 2010, limitada aos idiomas português, inglês, francês e espanhol.

As bases bibliográficas acessadas foram: MEDLINE (via Pubmed), LILACS (via Bireme) e *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED).

A estratégia de busca de artigos sobre avaliações econômicas na literatura tem sido objeto de atenção específica (ALTON et al., 2006; GLANVILLE et al., 2009), dada

a importância das avaliações de tecnologias em saúde obterem as melhores evidências disponíveis na literatura, para a síntese de informações e possível formulação de recomendações. Em função disso, alguns autores tem se dedicado a investigar a cobertura das diversas bases bibliográficas e a definição de termos e filtros que permitissem adequadas sensibilidade e especificidade de buscas com esse objetivo. A combinação das bases MEDLINE/PUBMED e NHS EED foi considerada uma abordagem efetiva para assuntos relacionados à economia da saúde. (ALTON et al., 2009). Entretanto, pela importância de se buscar eventuais artigos publicados na América Latina, optou no caso dessa revisão por incluir a LILACS entre as bases pesquisadas.

Da mesma forma, foi realizado o exame cuidadoso e resgate de materiais adicionais através das listas de referências dos artigos identificados, também considerado, pelos autores supracitados, como uma estratégia válida e importante para assuntos econômicos em saúde.

A estratégia de busca utilizada para buscar os artigos na base MEDLINE está descrita no Quadro 4, na página a seguir. Para as demais bases, foi feita uma adaptação da mesma, adequando-se os termos correspondentes aos vários domínios envolvidos.

O conjunto de estudos identificados foram exportados das bases originais para um programa gerenciador de referências (EndNote versão X), de modo a identificar e eliminar estudos em duplicata.

A seleção dos artigos iniciou-se por uma primeira etapa de avaliação na qual a leitura dos títulos e resumos foi feita por dois avaliadores de forma independente (CJCA e RM), com as divergências e dúvidas resolvidas por um terceiro revisor (RC). Para esta etapa, foram selecionados estudos de avaliação econômica completa (custo-efetividade, custo-utilidade ou custo-benefício), que tivessem como foco a imunização para HPV em mulheres com as vacinas comercialmente disponíveis (bivalente ou quadrivalente) direcionada a população adolescente. Foram excluídos: editoriais, cartas, artigos de revisão, resumos de conferências, estudos de eficácia ou avaliações econômicas parciais, estudos realizados somente em homens, e artigos publicados em idiomas diferentes do inglês, espanhol e português.

Domínio	Estratégia de busca	Resultados
Tecnologia	(Viral Vaccines[MeSH Terms] OR Cancer Vaccines[MeSH Terms] OR Vaccines[MeSH Terms] OR vaccin*[MeSH Terms] OR Papillomavirus Vaccines[MeSH Terms] OR "Immunotherapy-Active"[All fields] OR "immunotherapy active"[All fields] OR "vaccination"[All fields] OR "prophylactic vaccine"[All fields] OR "virus-like particles"[All fields] OR "HPV vaccine"[All fields])	180.668
Problema de saúde	Cervical Intraepithelial Neoplasia[MeSH Terms] OR Uterine Cervical Diseases[MeSH Terms] OR Uterine Cervical Dysplasia[MeSH Terms] OR Sexually Transmitted Diseases[MeSH Terms] OR Precancerous Conditions[MeSH Terms] OR cervi*[Title/Abstract] OR tumor virus infections[MeSH Terms] OR Genital Warts[MeSH Terms] OR cervix neoplasms[MeSH Terms] OR cervical neoplasms[MeSH Terms] OR cervical cancer[MeSH Terms] OR cervical carcinoma[MeSH Terms])	453.377
Agente	Papillomaviridae[MeSH Terms] OR Tumor Virus Infections[MeSH Terms] OR Papillomavirus Infections[MeSH Terms] OR Papillomavirus-Infections[MeSH Terms] OR hpv[Title/Abstract] OR human papillomavirus[All fields] OR papillomavirus[Title/Abstract])	54.220
Filtro	Search Cost Efficiency Analysis[MeSH Terms] OR Cost-Effectiveness Evaluation[MeSH Terms] OR Quality- adjusted life years[MeSH Terms] OR Quality of Life[MeSH Terms] OR Costs and Cost Analysis[MeSH Terms] OR Economics[MeSH Terms] OR Health Care Costs[MeSH Terms] OR Economic Value of Life[MeSH Terms] OR Economics, Medical[MeSH Terms] OR Economics, Pharmaceutical[MeSH Terms] OR Models, Economic[MeSH Terms] OR Markov Chains[MeSH Terms] OR Monte Carlo Method[MeSH Terms] OR Decision Support Techniques[MeSH Terms] OR Uncertainty[MeSH Terms]	561.898
Estratégia combinada	(Viral Vaccines[MeSH Terms] OR Cancer Vaccines[MeSH Terms] OR Vaccines[MeSH Terms] OR vaccin*[MeSH Terms] OR Papillomavirus Vaccines[MeSH Terms] OR "Immunotherapy-Active"[All fields] OR "immunotherapy active"[All fields] OR "vaccination"[All fields] OR "prophylactic vaccine"[All fields] OR "virus-like particles"[All fields] OR "HPV vaccine"[All fields])Cervical Intraepithelial Neoplasia[MeSH Terms] OR Uterine Cervical Diseases[MeSH Terms] OR Uterine Cervical Dysplasia[MeSH Terms] OR Sexually Transmitted Diseases[MeSH Terms] OR Precancerous Conditions[MeSH Terms] OR cervi*[Title/Abstract] OR tumor virus infections[MeSH Terms] OR Genital Warts[MeSH Terms] OR cervix neoplasms[MeSH Terms] OR cervical neoplasms[MeSH Terms] OR cervical cancer[MeSH Terms] OR cervical carcinoma[MeSH Terms])Papillomaviridae[MeSH Terms] OR Tumor Virus Infections[MeSH Terms] OR Papillomavirus Infections[MeSH Terms] OR Papillomavirus-Infections[MeSH Terms] OR hpv[Title/Abstract] OR human papillomavirus[All fields] OR papillomavirus[Title/Abstract])Search Cost Efficiency Analysis[MeSH Terms] OR Cost-Effectiveness Evaluation[MeSH Terms] OR Quality- adjusted life years[MeSH Terms] OR Quality of Life[MeSH Terms] OR Costs and Cost Analysis[MeSH Terms] OR Economics[MeSH Terms] OR Health Care Costs[MeSH Terms] OR Economic Value of Life[MeSH Terms] OR Economics, Medical[MeSH Terms] OR Economics, Pharmaceutical[MeSH Terms] OR Models, Economic[MeSH Terms] OR Markov Chains[MeSH Terms] OR Monte Carlo Method[MeSH Terms] OR Decision Support Techniques[MeSH Terms] OR Uncertainty[MeSH Terms]	176

Quadro 4: Estratégia de busca dos artigos primários nas bases de dados MEDLINE (via PUBMED)

Em seguida, os estudos potencialmente relevantes foram submetidos à leitura na íntegra também por dois revisores e sua seleção para inclusão na revisão implicou no preenchimento dos critérios de elegibilidade dispostos no Quadro 5 a seguir.

Parâmetros	Características
Tipo de estudo	AE <i>sensu strictu</i> (comparação de alternativas quanto ao custo e conseqüência), tendo como foco a prevenção primária do câncer de colo de útero
População estudada	Meninas adolescentes
Intervenção	Vacinação contra o papillomavírus humano com vacinas comercialmente disponíveis (isolada ou combinada com o rastreo)
Comparador	Rastreo convencional, que incluísse exame citológico (Teste de Papanicolaou ou citologia em meio líquido), independente do intervalo de screening
Desfechos	Custo por ano de vida ganho ou custo por ano de vida ganho ajustado pela qualidade de vida ou resultado por custo-benefício ou razão de custo-efetividade incremental

Quadro 5: Critérios de elegibilidade dos estudos

Divergências foram, mais uma vez, resolvidas por um terceiro revisor. Este processo visou reduzir a probabilidade da perda de estudos relevantes e a subjetividade na sua seleção.

Vale reforçar também que, na etapa de leitura do texto completo, referências bibliográficas que foram identificadas e consideradas relevantes foram examinadas quanto aos mesmos critérios já expostos, com vistas a melhorar a completude das buscas.

3.4 Extração dos dados

Foi concebido um formulário de extração dos dados levando em conta as características dos trabalhos e população estudada, características do modelo utilizado, e de outros dados relevantes dispostos mais abaixo. Os dados extraídos corresponderam apenas ao que estava registrado ou podia ser inferido de forma direta, não tendo sido possível a consulta ou solicitação de informações adicionais aos autores.

A extração dos dados e preenchimento do formulário foi feita pelos dois revisores independentemente e os dados coletados armazenados em uma planilha no *software* Excel®, contendo os seguintes campos:

- Características do estudo: identificação do estudo (Autor, data, país), tipo de estudo, perspectiva do estudo, modelo utilizado, estados do modelo, duração dos ciclos do modelo, horizonte temporal, tipo de intervenção;
- População estudada: idade da população alvo; presença de estratégia de resgate (*catch-up*);
- Características da vacina: tipo de vacina, eficácia de vacina, número de doses, cobertura vacinal, duração da proteção, dose de reforço, fração do câncer do colo de útero atribuível aos tipos vacinais do vírus, presença de proteção cruzada;
- Comparador: tipo de rastreio, idade de início, intervalo de rastreio, cobertura;
- Custos: custos totais da vacina, custos do rastreio; demais custos incluídos;
- Desfechos: redução da incidência do câncer de colo de útero, redução na mortalidade do câncer do colo de útero, redução de risco do câncer de colo de útero, utilidades utilizadas no caso referência, medidas de custo-efetividade, valor encontrado na medida de custo-efetividade incremental;
- Desconto: taxa de desconto, desconto de custos e benefícios;
- Variáveis testadas na análise de sensibilidade;
- Pressupostos utilizados na modelagem;
- Observações gerais.

3.5 Avaliação da qualidade metodológica

Utilizaram-se, para avaliar a qualidade dos estudos incluídos, os critérios propostos por Drummond et al. (2005) que compreendem a análise dos seguintes aspectos: formulação dos objetivos caracterizando o estudo como uma avaliação econômica completa, descrição das alternativas (intervenção e comparadores), fonte dos dados de efetividade e de custos, identificação e validade dos custos relacionados; medida das conseqüências e custos em unidades apropriadas, ajuste dos custos e conseqüências no tempo (desconto), análise incremental das alternativas sob

comparação, avaliação das incertezas (análise de sensibilidade), apresentação e discussão adequada dos resultados. O *check list* utilizado encontra-se detalhado no Apêndice A.

A avaliação da qualidade foi sumarizada por meio de um gráfico de barras.

3.6 Síntese das evidências

As análises e síntese dos dados encontrados foram apresentadas do ponto de vista qualitativo, haja vista a natureza bastante diversificada das avaliações econômicas e diferentes ambientes do ponto de vista econômico e de saúde, impedindo estimar medidas de síntese.

Optou-se por apresentar os resultados segundo tipo de modelagem matemática utilizada e, em separado, foi realizada uma discussão dos estudos realizados em países em desenvolvimento.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Não foram encontrados artigos na base de dados LILACS. Após a busca nas bases MEDLINE e NHS EED e eliminações de referências em duplicata, 188 títulos e resumos foram selecionados para primeira etapa de seleção. Destes, 143 artigos foram descartados por se tratarem de: (1) cartas, editoriais e relato de casos; (2) idiomas diferentes de: português, inglês, francês e espanhol; (3) avaliação econômica incompleta, (4) população estudada diferente da de interesse; (5) comparador diferente do rastreo populacional; (6) vacina não disponível comercialmente; (7) não direcionado a prevenção do câncer do colo de útero; (8) desfechos diferentes dos estabelecidos; (9) não se tratar de uma avaliação econômica.

Dos 45 trabalhos selecionados para a leitura do texto completo, excluiu-se mais 8 artigos, por tratarem-se de artigo de revisão, sistemática ou não; por não avaliarem países de forma isolada ou por abordarem faixa etária e/ou sexo diferente dos estabelecida como de interesse. Foram identificados, nas referências bibliográficas dos textos completos, mais dois trabalhos que preenchiam os critérios de inclusão e foram adicionados à revisão. Um total de 39 estudos foi incorporado à revisão.

O fluxograma das várias etapas da revisão realizada encontra-se apresentado na figura 2 na página subsequente e a listagem dos artigos incluídos e excluídos, encontra-se disposta nos Apêndices B e C, ao final da dissertação.

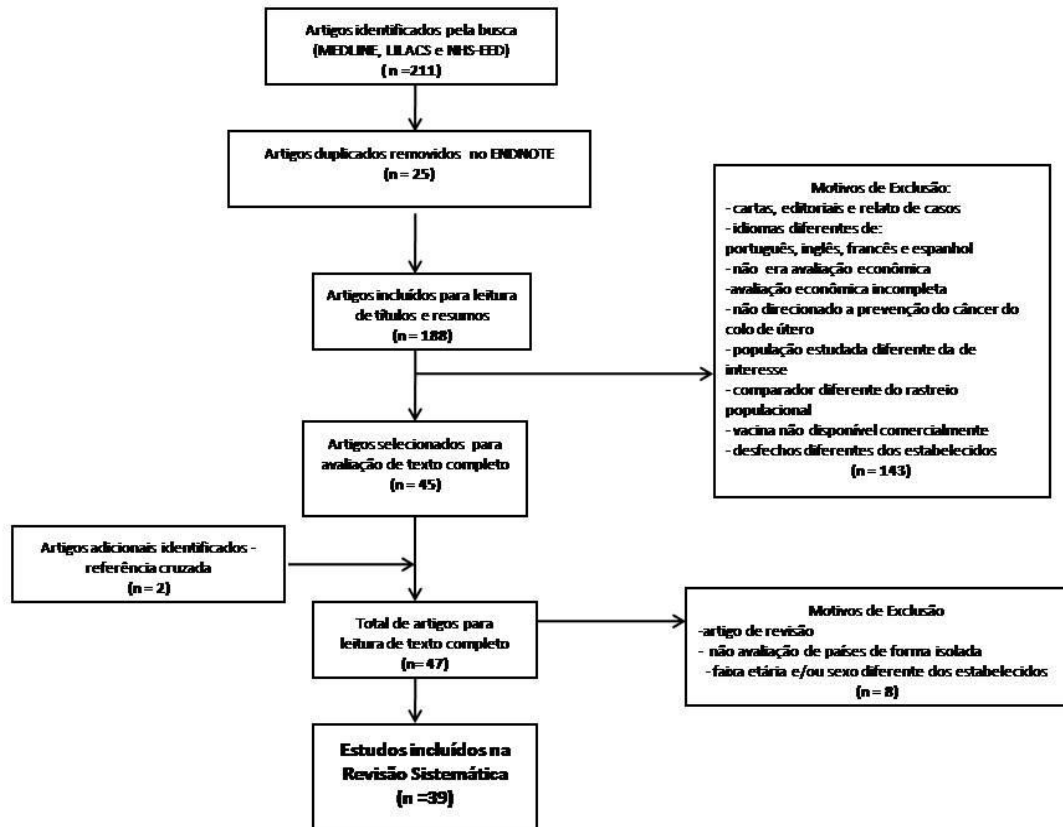


Figura 2: Fluxograma das etapas da revisão sistemática

4.1 Qualidade metodológica dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica mostra uma marcada diferença em relação a alguns itens importantes em uma avaliação econômica de boa qualidade. O gráfico 2 abaixo traz as informações obtidas agregadas por item de qualidade. A descrição detalhada da avaliação por estudo encontra-se disposta no Apêndice D.



Gráfico 2: Representação gráfica da síntese dos resultados da avaliação de qualidade, tomando por base o instrumento de Drummond et al. (2005)

Uma questão de pesquisa bem definida encontra-se presente em todos os estudos, ainda que as estratégias de vacinação difiram entre os vários trabalhos em termos de faixa etária da população alvo (BRISSON et al., 2007; CHESSON et al., 2008; ELBASHA et al., 2007; TAIRA et al., 2004) e, em alguns casos, pelo exame adicional de custo-efetividade em adolescentes homens na população a ser vacinada (ELBASHA et al., 2007; INSINGA et al., 2007; JIT et al., 2008; KULASINGAM et al., 2007; TAIRA et al., 2004; ZECHMEISTER et al., 2009) e outros autores enfocam diferentes possibilidades de rastreio em adição a vacinação. (GINSBERG et al., 2007; GOLDHABER-FIEBERT et al., 2008; GOLDIE et al., 2004; KULASINGAM; MYERS, 2003; ROGOZA et al., 2008). No entanto, outros não exploraram as alternativas, mas sim se voltam à avaliação de custo-efetividade da vacina e/ou estratégia de triagem (para além das análises de sensibilidade). (BERGERON et al., 2008; KULASINGAM et al., 2007; SANDERS; TAIRA, 2003). Cabe ser destacado que a perspectiva de análise não é explicitada em um estudo. (TAIRA et al., 2004). Avaliando os custos mencionados nesse estudo, identificamos a provável perspectiva utilizada, já que levava em conta custos relacionados ao Medicare, sendo desta forma, relacionados ao sistema de saúde.

Nem todos os estudos justificam a efetividade¹¹ assumida. No caso de três estudos (KULASINGAM; MYERS, 2003; SANDERS; TAIRA, 2003; TAIRA et al., 2004;), não existia sequer uma vacina aprovada para comercialização e uso à época da investigação. Sete estudos assumem a eficácia vacinal a partir de pressupostos (BERGERON et al., 2008; DE KOK et al., 2009; DIAZ et al., 2008; GOLDHABER-FIEBERT et al., 2008; JIT et al., 2008; ODSSON et al., 2009; SINANOVIC et al., 2009). Por fim, oito trabalhos tomam por base valores de eficácia baseados em apenas um estudo clínico controlado, geralmente de fase II (DASBACH et al., 2008[a],[b],[c]; GOLDIE et al., 2004; INSINGA et al., 2007; KULASINGAM et al., 2008; REYNALES-SHIGEMATSU et al., 2009; USHER et al., 2008).

Grande parte dos problemas de qualidade referem-se às mensurações de custos. Muitos estudos incluem apenas custos médicos diretos (tais como custos da vacina, custos de tratar as lesões precursoras, etc.). Custos diretos não médicos (por exemplo, custos de transporte e de tempo do paciente e familiares são contabilizados em poucos estudos (GOLDHABER-FIEBERT et al., 2008; GOLDIE et al., 2004). A despeito da maioria ignorar os custos indiretos associados (tais como a perda de produtividade), estes podem ser significativos. Além disso, a maioria dos estudos não traz informações suficientemente detalhadas que permitam aferir se custos e conseqüências foram medidos nas unidades físicas apropriadas. Um outro item de preenchimento um pouco melhor, mas ainda com bastantes falhas de informação, refere-se a forma como os custos e conseqüências foram valorados de uma forma crível.

Outro elemento fundamental na análise de qualidade, como já citado, leva em conta a efetividade das intervenções. Tomando-se o fato de que a fonte de informação para este dado são os estudos controlados de fase II e III cuja medida de desfecho são marcadores indiretos para o desenvolvimento da neoplasia e que por se tratar de uma nova plataforma de vacinação (neste caso de base escolar), podemos esperar números distintos entre a eficácia demonstrada nos ensaios, e a efetividade a ser encontrada em programas de vacinação na vida real.

¹¹ Não é possível, no sentido estrito do termo, afirmar sobre a efetividade da vacina contra o HPV, dado seu curto tempo de existência e pequeno tempo de seguimento. O que existe disponível são dados de eficácia, baseados em estudos clínicos controlados. Desse modo, também não é possível afirmar que a efetividade reflita a prática regular.

Exceto pelo estudo de Taira et al. (2004), custos e benefícios foram sempre descontados, em sua maioria em 3%.

Cabe ainda ser referido que, embora sempre tenha estado presente uma análise incremental dos custos e conseqüências, que em 16 estudos (41%) não existiam claramente disposto um limiar de custo-efetividade a partir do qual a intervenção vacinal pudesse ser considerada custo-efetiva. Onze avaliações consideraram os limiares propostos pela Comissão de Macroeconomia e Saúde da OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001), que considera uma intervenção como muito custo-efetiva se a razão de custo-efetividade incremental é inferior ao valor de produto interno bruto (PIB) per capita e custo-efetiva se este valor encontra-se entre uma e três vezes o PIB per capita.

Por fim, informação que permita avaliar potenciais conflitos de interesses dos pesquisadores está ausente em quatro estudos. Vinculação a uma das duas firmas produtoras dos imunobiológicos, seja sob a forma de financiamento direto do estudo, de auxílio financeiro aos pesquisadores ou, ainda, pela participação entre estes de funcionários das empresas farmacêuticas foi possível de ser identificado em 20 estudos (51,8%).

4.2 Características gerais dos estudos

A distribuição dos trabalhos em termos de ano de publicação concentrou-se nos anos de 2008 e 2009, que corresponderam a 69,2% do total (Gráfico 3).

Considerando 2006 como o ano de aprovação inicial da vacina no *Food and Drug Administration* (FDA) americano, a partir do qual se multiplicaram as aprovações nas demais agências reguladoras dos diversos países, condição para que se iniciem os processos de incorporação do imunobiológico, é natural a maior freqüência de estudos a partir deste momento.

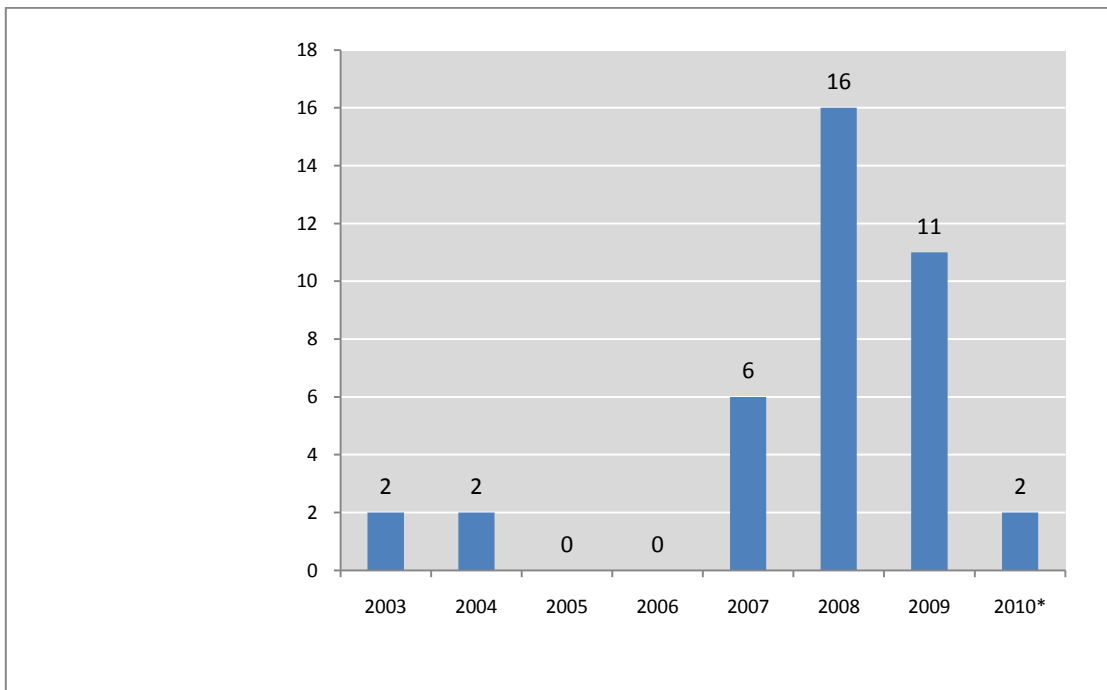


Gráfico 3: Distribuição dos estudos incluídos segundo o ano de publicação

Nota: 2010* — Busca encerrada em junho de 2010

Os 39 artigos incluídos envolveram 51 avaliações econômicas em 26 países, cobrindo todos os continentes, com a distribuição presente no Gráfico 4 a seguir. Existiram três estudos que abordaram avaliações da vacina em múltiplos países (COLANTONIO et al., 2009; ROGOZA et al., 2008; SUAREZ et al., 2008). Destaca-se também o predomínio de estudos voltados a examinar a custo-efetividade da vacina nos Estados Unidos (EUA) (17,6% do total de avaliações), cuja publicação se iniciou antes mesmo da aprovação da vacina para comercialização naquele país. Identificaram-se 13 avaliações relacionadas a países em desenvolvimento¹² (27,5% do total), todas publicadas a partir de 2007. Dez avaliações (19,6%) envolveram nações da América Latina e Caribe. Por fim, cabe apontar a presença de dois estudos que se voltaram a simular os impactos epidemiológicos e econômicos da vacina no Brasil (COLANTONIO et al., 2009; GOLDIE et al., 2007), ambos realizados por pesquisadores externos.

¹² Não existe uma classificação consensual do que seria um “país em desenvolvimento” Tomou-se por base na classificação aqui efetuada pelo World Economic Outlook Report do Fundo Monetário Internacional, de abril de 2009.

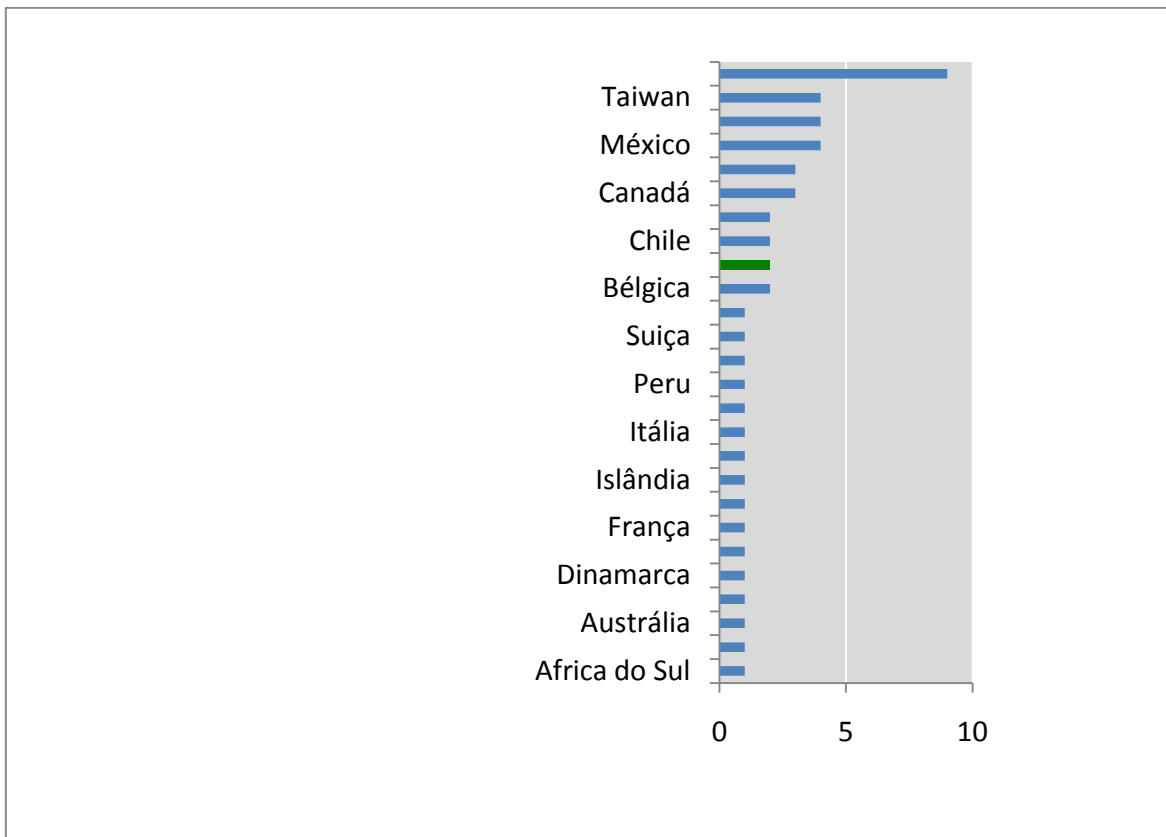


Gráfico 4: Distribuição das avaliações econômicas segundo o país de sua realização

Em termos do **tipo de estudo econômico** empreendido, predominaram estudos de custo-utilidade, de forma isolada (51% do total) ou combinada a estudos que avaliavam a eficiência em termos de anos de vida ganhos (28%), conforme pode ser visto no Gráfico 5 a seguir. Estes resultados guardam relação com as diretrizes de avaliações econômicas que recomendam que se avaliem as conseqüências das intervenções não apenas em termos da mortalidade, mas de seus impactos na morbidade, no caso as perdas de qualidade de vida associada à presença de lesões precursoras, câncer e também de verrugas genitais. Cabe ainda ser assinalada a inexistência de estudos de custo-benefício.

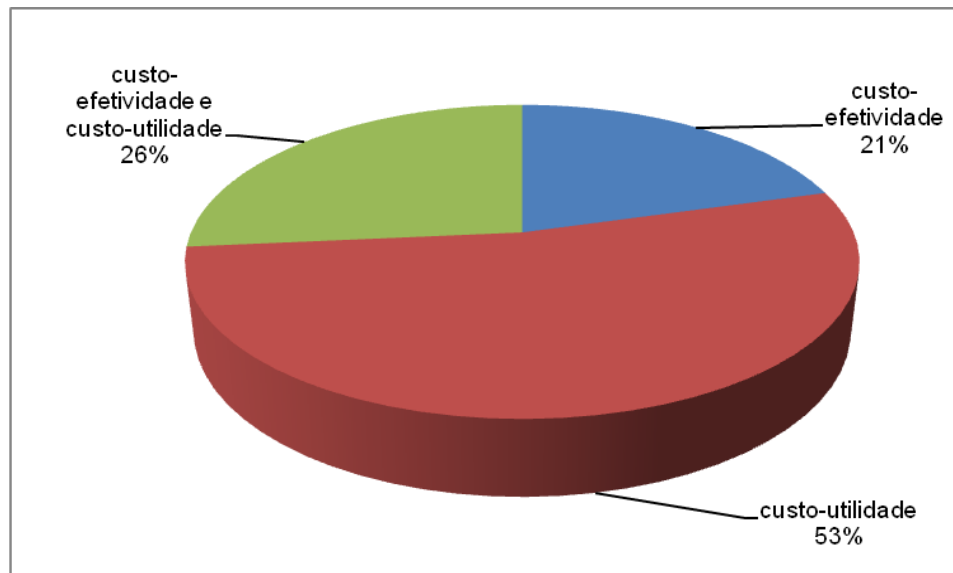


Gráfico 5: Avaliações econômicas segundo o tipo de estudo realizado

Derivando do predomínio acima referido, o custo por anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) constitui-se na principal **medida de resultados** observada nos estudos. Outras medidas utilizadas são os anos de vida ganho e o custo por ano de vida ganho, e os casos de câncer, número de mortes e lesões precursoras e condilomas evitados.

Do ponto de vista da **perspectiva da análise**, predominou o ponto de vista dos sistemas de saúde, que esteve presente em 39 das 51 avaliações (76,4%). O exame dos custos e benefícios na perspectiva da sociedade esteve presente de forma isolada em nove avaliações (CHESSON et al., 2008; DE KOK et al., 2009; DIAZ et al., 2008; GOLDHABER-FIEBERT et al., 2008; GOLDIE et al., 2004; GOLDIE et al., 2007; KIM et al., 2008[a],[b]; ROGOZA et al., 2008; CHESSON et al., 2008) e duas combinavam ambas as perspectivas (SINANOVIC et al., 2009; ZECHMEISTER et al., 2009). Embora usualmente se considere a perspectiva da sociedade como aquela mais abrangente e recomendada, estes resultados se expressam, por um lado, em um predomínio dos levantamentos com base nos custos diretos para o sistema, frequentemente mais acessíveis, e, por outro, sinalizam para uma dificuldade, reconhecida na literatura das avaliações econômicas, de se obter por vezes custos relacionados às perdas de produtividade e outros tipos de custo indireto. Por outro lado, não foi claramente explicitada a perspectiva adotada em três trabalhos (ODSSON et al., 2009; SUÁREZ et

al., 2008; TAIRA et al., 2004), o que se constitui em falha significativa, dado que é esta que define o ponto de vista sob o qual são contabilizados custos e benefícios.

Em termos da **população alvo** para a intervenção vacinal, a maioria absoluta dos trabalhos (94,9%) elegeu meninas, com idade entre 9 e 12 anos, como a população a ser estudada nos casos de referência; o estudo de Bergeron et al. (2008) estudou a custo-efetividade e custo-utilidade de introduzir a vacinação combinada ao rastreio tomando como população-alvo meninas de 14 anos, e o de THIRY usou duas idades (12 e 16 anos) no caso de referência. A idade de início foi variada nas análises de sensibilidade em sete estudos (ANONYCHUK et al., 2009; BRISSON et al., 2007; COLANTÔNIO et al., 2009; ELBASHA et al., 2007; REYNALES-SHIGEMATSU et al., 2009; SUAREZ et al., 2008, TAIRA et al., 2003), partindo da racionalidade que a vacinação em idades mais precoces envolvem um longo período de espera antes que os resultados em saúde da vacina se tornem aparentes em comparação a vacinação em idades mais tardias. Como menor peso é dado a resultados que ocorrem mais tardiamente no tempo, uma intervenção com foco em idades mais jovens (10-11 anos, por exemplo) poderia parecer menos custo-efetiva que aquela ofertada a meninas mais velhas, produzindo impacto nas razões de custo-efetividade incremental.

Dez estudos, além de testarem a introdução da imunização em uma idade específica, avaliaram adicionalmente a custo-efetividade de do emprego de **vacinação de resgate** (*catch up*) a diferentes faixas etárias, que usualmente variaram entre 12 e 25 anos (DASBACH et al., 2008 [b,c]; ELBASHA et al., 2007; INSINGA et al., 2007; JIT et al., 2008; KIM; GOLDIE, 2008; KULASINGAM et al., 2007; OLSEN; JEPSEN, 2010; SUAREZ et al., 2008; USHER et al., 2008).

Além disso, em algumas avaliações econômicas testaram estratégias de ampliação da vacinação também a meninos adolescentes (ELBASHA et al., 2007; INSINGA et al., 2007; JIT et al., 2008; KULASINGAM et al., 2007; TAIRA et al., 2003; ZECHMEISTER et al., 2009).

Quanto ao **tipo de vacina** considerada, 18 deles avaliaram a vacina bivalente (46,2%), 16 (41%) consideraram a vacina quadrivalente e 3 consideraram ambas as vacinas. O estudo de Sanders e Taira foi publicado em 2003, quando ainda não existiam vacinas comercialmente disponíveis e utilizou uma vacina “teórica”. O outro

estudo que não menciona de forma explícita a vacina avaliada é o de Sinanovic e colaboradores, de 2009, na África do Sul, embora se possa suspeitar pelas referências que se trata da vacina bivalente.

Em termos da intervenção, todos os estudos consideraram que as meninas eram imunizadas com três doses da vacina contra HPV.

Um dos estudos, que foi realizado no México, não informa a **eficácia da vacina** considerada na análise (GUTIERREZ-DELGADO et al., 2008). Dos demais, a maioria (34 estudos – 87,2%) assinalou valores de eficácia vacinal igual ou superiores a 90% nas análises dos casos de referência. Nos quatro restantes, esta eficácia variou entre 60 e 75%. (DE KOK et al., 2009; LIU et al., 2010; SANDERS; TAIRA, 2003; THIRY et al., 2009). Embora usualmente estes dados tenham sido examinados nas análises de sensibilidade (em 24 dos estudos), é importante apontar que muitas vezes tanto os valores utilizados no caso de referência quanto nestas análises se baseiam em pressupostos dos autores ou tomam por base resultados preliminares de estudos em fase II e III. Ademais, eles se referem à eficácia que ora é relativa à taxa de infecção, ora a lesões intermediárias, que não necessariamente indicam que essa será a efetividade contra o câncer em situação de mundo real.

A **fração de câncer cérvico-uterino atribuível aos tipos cobertos pela vacina** é fundamental para estimar a efetividade do imunobiológico no controle futuro dos casos e mortes por câncer do colo do útero, dado que a eficácia da vacina é usualmente estimada em função de sua capacidade de evitar infecção tipo-específico. Entretanto, esta informação não é mencionada em quase metade dos estudos (17 estudos — 43%). Nos casos onde estão presente, os percentuais variam entre 60 e 77%. Em cinco estudos (BERGERON et al., 2008; CHESSON et al., 2008; COLANTONIO et al., 2009; SANDERS; TAIRA, 2003; SUAREZ et al., 2008), esse parâmetro foi variado na análise de sensibilidade, sem impactar em seus resultados.

O **grau de cobertura vacinal** estimada não foi informado em um estudo (SANDERS; TAIRA, 2003). Nos demais, ela variou entre 65% a 100%, sendo inferior a 80% em 11 estudos (29,2%). Cabe ser destacada que nove estudos (23,1%) estimaram a cobertura da vacina contra o HPV em 100%, valores bastante otimistas se considerarmos as dificuldades de estabelecer programas de vacinação para

populações adolescentes, mesmo quando eles se baseiam em estratégias que atingem essa população nas escolas. (LAWRENCE; GOLDSTEIN, 1995).

Em termos da **duração da imunidade**, parâmetro que influencia não apenas na efetividade, mas também os custos decorrentes da aplicação de eventuais reforços, predominou simulações considerando imunidade para toda a vida (84,6%). Em quatro estudos, os autores optaram por uma visão mais conservadora, considerando imunidade por apenas 10 anos (KULASINGAM; MYERS, 2003; SANDERS; TAIRA, 2003; TAIRA et al., 2004; ZECHMEISTER et al., 2009) e, em um caso, foram feitos dois cenários, com 10 anos e toda a vida (JIT et al., 2008). Cabe ser mencionado que a expectativa de duração da imunidade baseia-se na presença de anticorpos protetores em altos níveis durante os tempos de seguimentos nos estudos clínicos disponíveis, bem como na presença de evidências de resposta anamnésica em mulheres de são soropositivas para HPV. (VILLA et al., 2006). Por assinalar, contudo, que estes tempos de seguimento não ultrapassam sete anos nos estudos disponíveis na atualidade. Além disso, essa duração possuía, via de regra, impacto significativo nas análises de sensibilidade, mudando as relações de custo-efetividade incremental (ICER) a valores que, por vezes, tornavam a estratégia de vacinação ou de vacinação combinada a rastreio em intervenção dominada ou não custo-efetiva, dependendo do limiar definido para estabelecer a custo-efetividade em cada estudo.

A duração de imunidade conferida pela vacina relaciona-se diretamente à necessidade de **doses de reforço** para manutenção de sua capacidade de evitar infecção pelo HPV. Seis estudos não traziam informação sobre reforço vacinal. Dos 33 restantes, em 21 casos foi simulada a utilização de um ou mais reforços como parte das opções sob exame. Além disso, onze estudos examinaram essa variável na análise de sensibilidade.

A vacina bivalente confere proteção contra os subtipos 16 e 18, enquanto a quadrivalente agrega a estes os subtipos 6 e 11. Entretanto, alguns trabalhos têm informado a presença de proteção cruzada contra outros tipos virais oncogênicos não cobertos pela vacina, em particular HPV 31 e HPV 45, em proporções bastante variáveis. (PAAVONEN et al., 2007). **Proteção cruzada** sobre sorotipos não cobertos pela vacina foi considerada nas modelagens de sete estudos. (COLANTONIO et al.,

2009; GOLDHABER-FIEBERT et al., 2008; GOLDIE et al., 2007; KIM et al., 2008; ROGOZA et al., 2008; SUAREZ et al., 2008; ZECHMEISTER et al., 2009). A importância da presença desta proteção adicional para um aumento da efetividade da vacina e, portanto, com possibilidade de influir na custo-efetividade das estratégias relacionadas, na dependência da prevalência destes outros sorotipos não cobertos na população em estudo.

Todos os estudos apresentavam um **comparador**, condição para que o trabalho fosse incluído como uma avaliação econômica plena. Dois estudos não traziam detalhes sobre o método de rastreio utilizado, mencionando apenas como a prática de *screening* corrente no país em questão. (CHESSON et al., 2008; OLSEN; JEPSEN, 2010). O método de rastreio mais presente foi o Teste de Papanicolaou (PAPA), disponível desde os anos sessenta, e que mencionado de forma isolada ou em associação a outros métodos em 37 estudos. Dois estudos utilizaram como comparador a citologia em meio líquido (DASBACH et al., 2008(b); ELBASHA et al., 2007) e outros dois (KIM et al., 2008; KULASINGAM et al., 2008) trabalharam com 50% da população submetida a cada um dos tipos de citologia. Citologia convencional e testes moleculares para HPV foram utilizados como comparadores – seja como comparação isolada, seja em uso combinado¹³, em sete estudos (GOLDHABER-FIEBERT et al., 2008; GOLDIE et al., 2004; GOLDIE et al., 2007; GUTIERREZ-DELGADO et al., 2008; KIM et al., 2008; MENNINI et al., 2009; SZUCS et al., 2008) e dois (DIAZ et al., 2008; GINSBERG et al., 2007) usavam além destes métodos também inspeção visual com ácido acético (VIA).

A **idade de início do rastreio** é um elemento importante nas políticas de prevenção secundária para o câncer cervical, já que a história natural da doença indica que este deve concentrar-se, inicialmente, nas mulheres em maior risco de contrair lesões pré-cancerosas, isto é, de 30 a 50 anos de idade. A idade de início do rastreio não era informada em dez estudos. Dos restantes, predominava início na faixa de 25 a 30 anos em 17 estudos (57%) e inferior ou igual a 20 anos em sete estudos (23%). Nos casos de utilização dos testes moleculares para HPV, o início do seu uso era retardado

¹³ Os testes para HPV têm sido propostos como triagem para resultados positivos (ASCUS ou superior) nos testes citológicos e foram assim utilizados como uma das estratégias de comparação em alguns estudos. (GOLDHABER-FIEBERT et al., 2008; GOLDIE et al., 2004; GUTIERREZ-DELGADO et al., 2008; SZUCS et al., 2008).

para a faixa de 30 a 35 anos, conforme preconizado nas diretrizes sobre este teste. (SMITH et al., 2004; WRIGHT et al., 2004). Chama atenção o fato de que nos dois estudos relativos a Brasil, foram considerados, como idade de início, 35 anos (GOLDIE et al., 2007) e 18 anos (COLANTONIO et al., 2009), o que está em desacordo com o preconizado pelo Programa de Controle do Câncer de Colo de Útero do Ministério da Saúde, introduzindo o risco de se subestimar a eficácia do rastreio (ainda mais que eram previstos apenas três exames ao longo de toda a vida, com intervalo de 5 anos entre eles), no primeiro caso, e o de elevar os custos decorrentes do maior número de exames, no segundo.

Rastreio para o câncer cervical pode tomar a forma de um programa organizado, quando definido para ocorrer a intervalos regulares entre idades pré- especificadas, ou oportunístico, quando acontece em intervalos irregulares. (SUAREZ et al., 2008). O **intervalo entre os exames** é importante, também, dado as reconhecidas limitações dos testes, em particular a sensibilidade apenas moderada do Teste de Papanicolaou. Existe, entretanto, considerável incerteza sobre o intervalo ótimo. O intervalo entre os exames não era informado em dez estudos. Nos restantes, predominava intervalos entre 2 e 3 anos (62%), em concordância com o que é sugerido pela OPAS (2002). Nos estudos que tiveram o Brasil por foco, os intervalos foram trienais em um caso e três exames aos 35, 40 e 45 anos em outro.

Os custos de uma estratégia de vacinação concentram-se nos primeiros anos de sua introdução, mas os benefícios em saúde (prevenção de lesões pré-cancerosas e da própria neoplasia) demoram vários anos para serem aparentes. Isso torna mandatório o uso de **desconto** de custos e benefícios, para trazê-los a um valor presente (TORGERSON; RAFTERY, 1999) ainda que não exista consenso sobre o valor da taxa a ser aplicada, particularmente quando se avaliam programas de saúde pública como imunizações (BONNEUX; BIRNIE, 2001; WEST, 1999). Existem controvérsias também sobre a aplicação de taxas iguais ou diferenciadas para custos e benefícios; descontar benefícios tende a ser desfavorável a programas de prevenção (comparado a tratamentos, em especial os curativos), porque os benefícios tendem a levar décadas para se manifestarem, o que eleva a alguns autores a sugerirem taxas menores para estes últimos (BEUTELS et al., 2002; BOS et al., 2004). Apenas um estudo (TAIRA et

al., 2004) não traz claramente especificada a taxa utilizada, ainda que mencione que variou a taxa entre 0 e 5% na análise de sensibilidade. A maioria absoluta dos estudos (35 – 92%) utilizou taxas entre 3 e 3,5%. Ademais, oito estudos (21%) aplicaram taxas diferenciadas para benefícios, usualmente de 1,5%. Os dois estudos já mencionados voltados a Brasil utilizaram taxas de desconto de 3%, diferente do preconizado nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009) que recomenda 5%, variando este valor na análise de sensibilidade de 0 a 10%.

Análises de sensibilidade devem ser realizadas face às inerentes incertezas que envolvem as diversas variáveis e pressupostos presentes nas modelagens das avaliações econômicas, variando-se, dentro de uma faixa plausível, seus valores, de modo a identificar os impactos nos resultados de custo-efetividade ou custo-utilidade obtidos. Os parâmetros estudados nestas análises podem ou não ter impacto nos resultados de ICER, mas demonstram a atenção prestada aos possíveis desdobramentos econômicos finais a partir de suas variações. Todos os 39 estudos selecionados realizaram análises de sensibilidade, empregando no total 42 parâmetros diferentes (Tabela 1).

Tabela 1: Variáveis examinadas nas análises de sensibilidade

Variável	Nº	%
Custos da vacina (ou custo por mulher vacinada)	29	74,4
Eficácia da vacina	24	61,5
Duração da imunidade vacinal	24	61,5
Utilidades das lesões associadas ao HPV	22	56,4
Taxa de desconto	21	53,8
Cobertura vacinal	14	35,9
Custos do tratamento	13	33,3
Custos associados a realização de reforço vacinal	12	30,8
Sensibilidade dos testes de rastreio	10	25,6
Cobertura do rastreio	8	20,5
Frequência do rastreio	7	17,9
Idade da vacinação	7	17,9
Proteção cruzada contra subtipos não vacinais	6	15,4
Custos do rastreio	6	15,4
Incidência dos desfechos relacionados ao HPV	5	12,8
Fração atribuível do câncer associado aos vírus vacinais	5	12,8
Horizonte temporal da análise	4	10,3
Taxa de incidência de HPV	3	7,7
Custos médicos totais	3	7,7
Custos do diagnóstico	3	7,7
Probabilidades de transição	2	5,1
Imunidade herdada	2	5,1
Idade de início de rastreio	2	5,1
Duração das lesões associadas ao HPV (lesões precursoras, câncer ou condiloma)	2	5,1
Duração da imunidade natural	2	5,1
Adesão ao rastreio	2	5,1
Tipo de vacina	1	2,6
Taxa de regressão completa	1	2,6
Taxa de lesões condilomatosas	1	2,6
Redução da prevalência de condiloma	1	2,6
Proteção contra o HPV 6 e 11	1	2,6
Presença de estratégia de <i>catch-up</i>	1	2,6
Perda de seguimento	1	2,6
Nº parceiros sexuais	1	2,6
Letalidade do câncer	1	2,6
Infectividade viral	1	2,6
Exclusão dos desfechos condiloma	1	2,6
Duração do programa de vacinação	1	2,6
Diferenças de risco entre grupos etários	1	2,6
Custos indiretos	1	2,6
Custos com outros cânceres	1	2,6
Acesso ao cuidado	1	2,6

O exame dos 10 parâmetros mais testados nestas avaliações deixa claro a grande proporção de incertezas que ainda rondam a vacina para HPV, já que estes incluem cinco itens relacionados à mesma: (1) os custos relacionados a vacina; (2) eficácia vacinal; (3) duração da imunidade conferida pela vacina; (4) necessidade de reforço; e, (5) cobertura do programa de vacinação. Os custos da vacina, aí incluídos os preços do insumo e os custos de administração, mas também os de desenvolver programas específicos para a população alvo, foram a variável mais testada na análise de sensibilidade (em 29 estudos); em alguns casos, a avaliação econômica ocorreu quando a vacina ainda não estava aprovada para comercialização ou não tinha preço estabelecido na localidade de estudo; em outros, os autores consideram que existiam potencial de negociação e redução de preços futuros. Cabe também destacar a presença significativa, nas análises de sensibilidade (em 56,4% dos estudos), dos valores atribuídos as utilidades correspondentes aos vários estados da modelagem (que incluíam, em alguns casos, também os condilomas genitais). Isto é relevante já que os dados de utilidade são escassos e baseiam-se em poucos estudos¹⁴, sendo muitas vezes extrapolados de um ambiente para outro sem a necessária calibragem dos mesmos. Entre os atributos de custo relacionados ao diagnóstico, manuseio e tratamento, deve ser destacado que a principal variável examinada foram os custos relacionados ao tratamento (em 33,3% dos estudos), elemento significativo dado que há variações significativas entre os vários países e, dependendo da perspectiva utilizada e pela possibilidade de novas incorporações de insumos terapêuticos, sobretudo os de elevado custo, podem interferir de maneira marcante sobre as relações de custo e ganhos incrementais.

¹⁴ A esse respeito, é digno de menção o fato de que, embora a grande maioria das avaliações constitua-se em estudos do tipo custo-utilidade, desenvolvida de forma isolada ou em associação com estudos de custo-efetividade e cubram uma grande diversidade de países, as utilidades tomam por base apenas oito estudos diferentes (INSINGA et al., 2005; INSINGA et al., 2007; INSTITUTE OF MEDICINE, 2004; KIM et al., 2002; MANDELBLATT et al., 2002; MYERS et al., 2004; VAN BALLEGOIJEN, 1998) e, com bastante frequência, a referência mencionada é outro estudo de avaliação econômica.

4.3 Estudos de avaliação econômica segundo o tipo de modelagem

Ainda que estudos clínicos controlados possam gerar informações básicas para que uma nova tecnologia seja registrada e elementos para que o processo de tomada de decisão seja construído, muitos dos aspectos necessários e relevantes para que esse processo possa ser levado a cabo não são contemplados por estes estudos. Os tomadores de decisão necessitam dispor de outras informações como, por exemplo, o melhor comparador com um tempo de seguimento minimamente adequado para a formulação de uma diretriz de vacinação em âmbito populacional. Desta forma, os modelos matemáticos se prestam a gerar simulações que possam auxiliar as decisões diante de elementos ainda incertos.

Considerando a eficiência comparativa, diferentes tipos de modelos matemáticos têm sido desenvolvidos de modo a projetar custos e benefícios no longo prazo, elemento essencial para avaliações da estratégia de prevenção primária contra o HPV oferecida pela vacina.

Estes modelos diferem entre si pelos seus diferentes graus de complexidade e maior ou menor capacidade de simular os fenômenos presentes na vida real que cercam o processo de infecção pelo vírus e posterior evolução das lesões até o câncer em suas diferentes fases.

Os tipos de modelagem empregados nos estudos incluídos nessa revisão sistemática mostram um predomínio de utilização dos modelos de corte, conforme pode ser visto no Gráfico 6 a seguir.

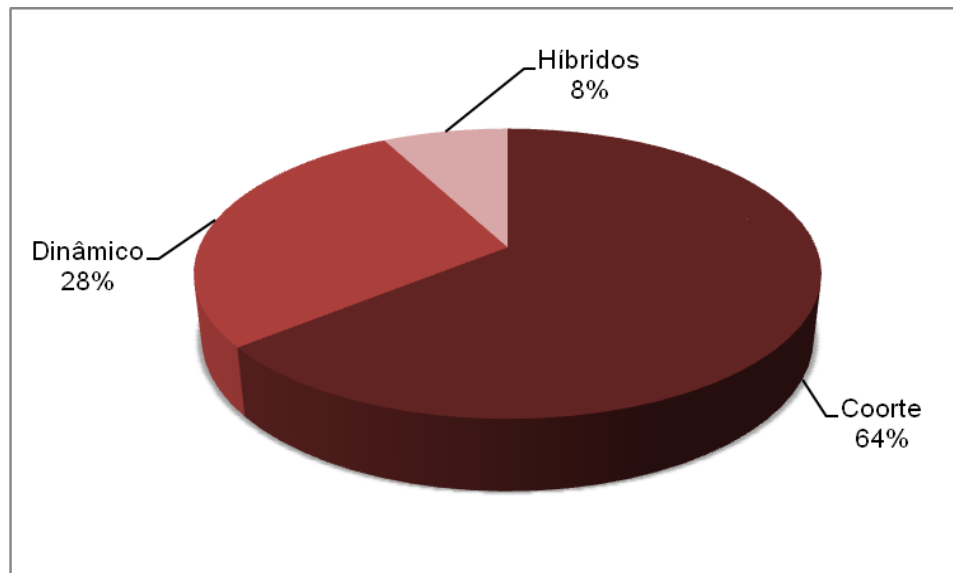


Gráfico 6: Avaliações econômicas segundo o tipo de modelagem utilizado

O quadro abaixo discrimina os estudos incluídos segundo tipo de modelagem, e a seguir dispõem-se as análises segundo os modelos utilizados.

Tipo de Modelo	Nº Estudos	Estudo
Markov	25	Liu et al., 2010; Thiry et al., 2009; Sinanovic et al., 2009; Reynales-Shigematsu et al., 2009; Oddsson et al., 2009; Mennini et al., 2009; de Kok et al., 2009; Coupe et al., 2009; Colantonio et al., 2009; Annemans et al., 2009; Szucs et al., 2008; Kim et al., 2008; Gutierrez-Delgado et al., 2008; Goldhaber-Fiebert et al., 2008; Chesson et al., 2008; Bergeron et al., 2008; Rogoza et al., 2008; Suarez et al., 2008; Kulasingam et al., 2008; Kulasingam et al., 2007; Brisson et al., 2007; Ginsberg et al., 2007; Goldie et al., 2004; Sanders; Taira, 2003; Kulasingam; Myers, 2003
Transmissão Dinâmica	11	Olsen; Jepsen, 2010; Zechmeister et al., 2009; Diaz et al., 2008; Dasbach et al., 2008; Usher et al., 2008; Dasbach et al., 2008; Goldie et al., 2007; Insinga et al., 2007; Elbasha et al., 2007; Taira et al., 2004.
Híbrido	3	Anonychuk et al., 2009; Kim et al., 2008; Jit et al., 2008

Quadro 6: Estudos incluídos na revisão sistemática segundo o tipo de modelagem utilizada

4.3.1 Estudos utilizando modelos de Markov

O modelo Coorte, também conhecido como modelo de Markov, é uma forma sistemática e quantitativa de análise de decisão na qual ocorre um processo de simulação probabilística e linear de eventos ao longo do tempo. (DASBACH et al., 2006).

Neste modelo, define-se uma população alvo (por exemplo, 100.000 meninas de 12 anos) que será acompanhada ao longo do tempo em um horizonte temporal previamente definido. Ocorre a representação de um processo em que, a cada ciclo especificado (anual, semestral, mensal, etc.) existem transições entre estados de saúde mutuamente exclusivos, nos quais as taxas de transição determinam as probabilidades de mudança de estados. São representados por árvores de decisão nas quais estados de saúde são identificados e as probabilidades de transição e os valores de desfecho são aplicados. Os nós de decisão são pontos em que diferentes caminhos são tomados em termos de conduta e os nós de chance são aqueles em que as probabilidades de mudança de estado de saúde são aplicadas. Os estados de saúde¹⁵ representam as possíveis situações em que determinada pessoa da coorte pode se encontrar ao longo do tempo. Estes estados de saúde podem ser chamados de absorventes ou não absorventes, caso eles sejam definitivos ou temporários, respectivamente.

O uso destes modelos permite simular a evolução temporal de determinada condição, que pode transitar para distintos estados através diferentes probabilidades de transição e que sofrem influência dos tipos de agravos considerados, das intervenções implementadas (por exemplo, o rastreio e a vacinação adicionada ao rastreio) e das características da população estudada, entre outros. Estes aspectos, por vezes, não são conhecidos de forma precisa qualitativa ou quantitativamente falando. Deste modo, este modelo se aplica na análise de tomada de decisão médica já que as pessoas e os pacientes podem percorrer vários estados de saúde e os eventos que alteram o estado de saúde podem ocorrer mais de uma vez ao longo do tempo. Os modelos permitem,

¹⁵ Estes estados variam de modelo para modelo, assim como as probabilidades de transição entre eles.

desta forma, simular — no longo prazo — efeitos conhecidos apenas em uma escala de tempo limitada a partir dos estudos clínicos disponíveis.

No caso específico dos modelos desenhados para simular os desfechos relacionados ao uso da vacina contra o HPV, cria-se um conjunto de estados de saúde representando as possibilidades nas quais a coorte em questão pode se encontrar ao longo do tempo. Estes estados são dispostos de forma a representar a evolução da história natural da doença, desde o estado suscetível não infectado até os estádios mais avançados da neoplasia já instalada, além de estados representando a mulher tratada e curada, ou os pacientes que evoluíram para o óbito, quer seja pela neoplasia ou por outras causas. O uso da vacina profilática contra o HPV deve ao longo do tempo reduzir o número de pessoas da coorte inicial que vão desenvolver infecções pelo vírus em questão e reduzir, por conseguinte, a proporção de pacientes que desenvolveriam estados de saúde relacionados ao HPV. Na maioria dos estudos incluídos nesse tipo de modelagem, os estados presentes na estrutura dos modelos foram: (1) suscetível; (2) infectado (pelos tipos virais constituintes da vacina e, em alguns casos, por outros tipos de alto risco oncológico e por tipos de baixo risco oncogênico associados a lesões verrucosas genitais; (3) neoplasia intra-epitelial (NIC) de baixo grau; (4) neoplasia intra-epitelial de alto grau; (5), câncer cervical, nos seus diversos estádios¹⁶; (6), histerectomia por causas não neoplásicas; (7) morte pela neoplasia; (8) sobrevivente da neoplasia; e (9) morte por outra causa.

Partindo de uma coorte de meninas sem infecção, a cada período fixo de tempo (um ano, por exemplo), uma proporção dessa população susceptível poderá avançar para um estado de infectada (dependente da probabilidade p de infecção pelo HPV), permanecer no estado de susceptível, ou avançar para o estado de morte (em função do risco de morte por outras causas). Dos susceptíveis que progridem para o estado de infectado, alguns poderão avançar para uma lesão pré-cancerosa (por exemplo, NIC), de acordo com a probabilidade de transição relacionada aquele estágio ou pode regredir. Também nos estados relativos a lesões precursoras, pode haver evolução para um estado mais avançado (lesão de baixo grau para alto grau, por exemplo),

¹⁶ Nove estudos não traziam informação sobre estes estádios. Dos 30 restantes, 21 utilizaram a classificação da *International Federation of Gynecology and Obstetrics* em estádios I, II, III e IV. Os demais classificaram o estágio da doença em localizada, regional e disseminada.

regressão ou manutenção no estado. Este processo se repete a cada período até que toda a coorte tenha avançado para o estado morte, de acordo com as várias probabilidades de transição. Uma vez que toda a coorte se completado, o tempo gasto em cada compartimento ao longo da vida da coorte pode ser usado para estimar a sobrevivência (e os anos de vida ganho) e os custos de saúde associados podem ser calculados. Além disso, a proporção de pessoas que atingem cada estado pode ser usada para medir a incidência dos eventos (casos de lesões precursoras ou de casos de câncer, por exemplo).

Estes modelos podem ser modificados para incluir um módulo de rastreamento e tratamento, que muda as probabilidades de transição. Os resultados obtidos através de modelos de Markov não são isentos de problemas uma vez que apresentam algumas limitações importantes. (DASBACH et al., 2006; LOPEZ-VARCACEL, 2009; PUIG-JUNOY; TECHAKEHAKIJ; FELDMAN, 2008;). A primeira delas advém do fato deste modelo não ser capaz de levar em conta a redução de probabilidade de infecção pelo HPV na população em consequência da própria vacinação. Esta é a chamada imunidade herdada, que existe na medida em que, ao longo do tempo, a prevalência da infecção se reduz no grupo como um todo, reduzindo assim a possibilidade de infecção, mesmo em pessoas que não foram vacinadas. A segunda limitação dos modelos de Markov refere-se ao fato deles somente permitirem entradas e saídas de pessoas da coorte no nascimento e na morte¹⁷, quando na realidade as pessoas podem sair e retornar ao grupo a qualquer momento e por outros motivos. Estes modelos não consideram taxas de transição que são idade-dependentes entre estados da doença câncer cérvico-uterino e a duração da cobertura vacinal. Finalmente, estes modelos não podem ser usados para avaliar se populações-alvo específicas (por exemplo, meninos) devem ser vacinados em oposição à vacinação generalizada pois, como citado, não possuem a capacidade de analisar a dinâmica da transmissão.

Ademais, é importante ter em mente que as dificuldades de calibração do modelo para uma doença crônica que pode ser influenciada por fatores diferentes relacionados

¹⁷ O estado de histerectomias por causas não neoplásicas — também chamada de “histerectomia benigna” — quando presente no modelo também implica em saída definitiva da coorte, no caso não por morte mas por eliminação da possibilidade daquele indivíduo vir a evoluir para o estado de câncer.

à coorte, tais como mudanças no comportamento sexual, nos programas de rastreio ou na demografia populacional. (SUAREZ et al., 2008).

Por outro lado, modelos de Markov frequentemente requerem menos dados e pressupostos que os de transmissão dinâmica; entretanto, podem ser mais complexos no nível de detalhamento relacionado ao processo de doença. Porque não consideram a dinâmica de transmissão e o impacto da imunidade herdada, eles tendem a ser estruturalmente mais simples e são considerados como fornecendo estimativas mais conservadoras. (FERKO et al., 2008).

As características principais dos estudos utilizando o modelo de Markov incluídos nesta revisão e a síntese dos seus resultados encontram-se expostos nas Tabelas 2 e 3 a seguir.

Dos 39 estudos selecionados, 64.1% se utilizaram de modelos do tipo coorte. Cabe ser mencionado que, dos quatro estudos que avaliaram a custo-efetividade da vacina antes mesmo de sua primeira aprovação para comercialização e uso por um órgão regulador (no caso, o FDA), três (GOLDIE et al., 2004; KULASINGAM; MYERS, 2003; SANDERS; TAIRA, 2003) utilizaram este tipo de modelagem, todos estabelecendo pressupostos sobre os aspectos relativos a vacinação. Distribuídos ao longo destes sete anos (2003 – 2010), pode-se notar que o modelo não deixa de ser utilizado ao passar do tempo, já que nos anos de 2008 e 2009, manteve-se elevado o número de estudos publicados utilizando este modelo (nove estudos em cada ano), ainda que tenham começado a se multiplicar o reconhecimento de limitações relativos à sua aplicação para uma questão envolvendo aspectos relacionados à infecção e à vacinação, nas **quais** a imunidade herdada, as entradas e saídas da coorte e as modificações nas taxas de transição dependentes do tempo não possam ser incorporadas no mesmo.

Além disto, seis dos 9 estudos que avaliaram economicamente a adição da vacina aos esquemas de rastreio em países menos desenvolvidos são modelos de Markov. Uma possível justificativa para este fato se apóia no entendimento de que este tipo de modelagem é menos complexa e demandante de dados que os modelos de transmissão, tratados mais à frente. Em alguns destes países, a escassez de dados e

de informações de base local pode acabar por estabelecer limitações significativas para utilização de modelos mais sofisticados, definindo a preferência por modelos de coorte.

Deve ser mencionado que esta modelagem inclui os dois únicos estudos onde a adição da vacina contra o HPV ao rastreio mostrou-se não custo-efetiva (DE KOK et al., 2009; GINSBERG et al., 2007), sobre os quais se tecem alguns comentários assim adiante.

Tabela 2: Principais características dos estudos utilizando modelos de Markov no que se refere a aspectos relacionados à vacina e a estratégia de rastreamento (continua)

Estudo	País	Tipo de Estudo	Vacina				Rastreamento		
			Tipo	Eficácia (%)	Cobertura (%)	Duração da imunidade	Tipo	Idade Início	Intervalo
Kulasingam e Myers, 2003	EUA	ACE	BI	90	100	10	CC	18	1-5
Sanders e, Taira, 2003	EUA	ACU	Vacina fictícia*	75	NI	10	CC	16	2
Goldie et al., 2004	EUA	ACU	BI	90	100	VT	CC ou CL + DNA	25	3
Ginsberg et al., 2007	Israel	ACU	QUAD	94,3	95	VT	CC, DNA, VIA	20	1-5
Brisson et al., 2007	Canadá	ACU	AMB	95	100	VT	CC	NI	NI
Kulasingam et al., 2007	Austrália	ACE, ACU	BI	100	80	VT	CC	18	2
Kulasingam et al., 2008	Reino Unido	ACE, ACU	QUAD	98	85	VT	CC	25-30	3-5
Suarez et al., 2008	Chile Finlândia Irlanda Polónia Taiwan	ACE, ACU	BI	95	100	VT	CC	25-30	1-3
Rogoza et al., 2008	Canadá Holanda Taiwan Reino Unido EUA	ACE, ACU	BI	95	100	VT	CC	18-30	1-5
Bergeron et al., 2008	França	ACE, ACU	QUAD	100	80	VT	CC	25	3
Chesson et al., 2008	EUA	ACU	QUAD	100	70	VT	NI	NI	NI
Goldhaber-Fiebert et al., 2008	EUA	ACU	BI	100	100	VT	CC + DNA	25	5
Gutierrez-Delgado et al., 2008	México	ACE	BI	90	80	NI	CC+ DNA	25	3
Kim JJ et a.l, 2008	Vietnam	ACE	BI	100	70	VT	CC, DNA	35	5
Szucs et al., 2008	Suíça	ACE, ACU	QUAD	95	80	VT	CC + DNA	18	2
Annemans et al., 2009	Belgica	ACE, ACU	QUAD	100	80	VT	CC	25	3
Colantonio et al., 2009	Argentina Brasil Chile México Peru	ACU	BI	95	100	VT	CC	18-30	3

Estudo	País	Tipo de Estudo	Vacina				Rastreamento		
			Tipo	Eficácia (%)	Cobertura (%)	Duração da imunidade	Tipo	Idade de Início (anos)	Intervalo (anos)
Coupe et al., 2009	Holanda	ACU	BI	95	85	VT	CC	30	5
de Kok et al., 2009	Holanda	ACU	BI	70	85	VT	CC	30	5
Mennini et al., 2009	Itália	ACE, ACU	QUAD	100	80	VT	CC + DNA-HPV	25	3
Oddsson et al., 2009	Islândia	ACU	BI	95	90	VT	CC	NI	NI
Reynales-Shigematsu et al., 2009	México	ACE	QUAD	95	100	VT	CC	25	3
Sinanovic et al., 2009	África do Sul	ACE, ACU	NI	90	80	VT	CC	30	10
Thiry et al., 2009	Bélgica	ACE, ACU	QUAD	60	84	VT	CC	25	3
Liu et al., 2010	Taiwan	ACE, ACU	QUAD	75	100	VT	CC	30	1

(conclusão)

Legenda: AMB — Ambas as vacinas; ACE — Avaliação de custo-efetividade; ACU — avaliação de custo-utilidade; BI — Vacina Bivalente; CC — Citologia convencional (teste de Papanicolaou); CC + DNA-HPV — uso seqüenciado de CC e DNA-HPV como rastreamento de casos positivos à citologia; CL — Citologia em Meio Líquido; DNA-HPV — Teste molecular para HPV; EUA — Estados Unidos; NI — Não Informado; QUAD — Vacina Quadrivalente; VIA — visualização com ácido acético; VT — Imunidade por toda vida.

Observações: Vacina não disponível comercialmente no período de estudo. Simulações feitas em cima de uma vacina “teórica”.

Tabela 3: Principais características dos estudos utilizando modelos de Markov no que se refere aos aspectos econômicos (continua)

Estudo	País	Perspectiva	Desconto		Moeda	Limiar	ICER	
			Custos	Benefícios			\$/AVG	\$/QALY
Kulasingam e Myers, 2003	EUA	SS	3	3	\$US 2000	50000/QALY	44,889	—
Sanders e Taira, 2003	EUA	SS	3	3	\$US 2001	NI	—	22,755
Goldie et al., 2004	EUA	SO	3	3	\$US 2002	NI	—	24.300
Ginsberg et al., 2007	Israel	SS	3	3	\$I 2007	WHO 27.956/QALY)	—	81.404
Brisson et al., 2007	Canadá	SS	3	3	\$CAD 2005	WHO (40.000/QALY)	—	BI — 31.060 QUAD — 20.512
Kulasingam et al., 2007	Austrália	SS	5	5	\$AUST 2005	NI	51,103	18,735
Kulasingam et al., 2008	Reino Unido	SS	3,5	3,5	£2005	WHO (27.009/QALY)	34,687	21,059
Suarez et al., 2008	Chile, Finlândia, Irlanda, Polônia, Taiwan	SS	3,5	3	‡	WHO	—	Chile-19.685, Finlândia-18.431, Irlanda-24.799, Polônia-66.687, Taiwan-278.665
Rogoza et al., 2008	Canadá, Holanda, Taiwan, Reino Unido, Estados Unidos	CAN — SS	3-4	1,5-3,5	CANn — \$CAN	WHO	CAN — 31.817	CAN — 22.532
		HOL — SO			HOL — €	CAN - 20,000–100,000/QALY	HOL — 22.672	HOL — 18.472
		TAI — SS			TAI — NT\$	HOL - 20,000/QALY	Tai — 738.972	TAI — 632.559
		RU — SS			RU — £	TAI - 966,000/QALY	RU — 21.962	RU — 18.037
		EUA — SO			EUA — US\$	RU - 20,000–30,000/QALY	EUA — 11.156	EUA — 7.828
						EUA - 50,000–100,000/QALY		

Tabela 3: Principais características dos estudos utilizando modelos de Markov no que se refere aos aspectos econômicos (continuação)

Estudo	País	Perspectiva	Desconto		Moeda	Limiar	ICER	
			Custos	Benefícios			\$/AVG	\$/QALY
Bergeron et al., 2008	França	SS	3,5/	1,5	€ 2,005	50.000/QALY	20,455	13,809
Goldhaber-Fiebert et al., 2008	EUA	SO	3	3	\$US 2004	50.000/QALY	—	4,100
Gutierrez-Delgado et al., 2008	México	SS	3	3	PM 2006	WHO (263.064/QALY)	—	16,678
Kim et al, 2008(b)	Vietnam	SO	3	3	\$I 2000	WHO (6.000/QALY)	† 140-1250	—
Szucs et al., 2008	Suíça	SS	3	1,5	CFH	50.000/QALY	40,008	26,005
Annemans et al., 2009	Bélgica	SS	3	1,5	€ 2,006	30-45.000/QALY	13,756	10,546
Colantonio et al., 2009	Argentina	SS	3	3	\$US 2006	WHO	—	ARG — 6.964
	Brasil					ARG — 16.416		BRA — 10.181
	Chile					BR — 16.980		CHI — 17.666
	México					CH — 26.595		MEX — 10.134
	Peru					MEX — 24.156		PE — 4576
						PER — 9.864		
Coupe et al., 2009	Holanda	SS	4	1,5	€ 2,006	20	—	19,429
de Kok et al., 2009	Holanda	SO	3	3	€ 2,008	€20.000/QALY	—	53,500
Mennini et al., 2009	Itália	SS	3	1,5	€ 2,008	NI	—	9,569

Tabela 3: Principais características dos estudos utilizando modelos de Markov no que se refere aos aspectos econômicos (conclusão)

Estudo	País	Perspectiva	Desconto		Moeda	Limiar	ICER	
			Custos	Benefícios			\$/AVG	\$/QALY
Oddsson et al., 2009	Islândia	SS	3	3	€ 2,006	NI	—	18,547
Reynales-Shigematsu et al., 2009	México	SS	3	3	\$US 2004	WHO (18.534/QALY)	US\$ 68	—
Sinanovic et al., 2009	África do Sul	SS/SO	3	3	\$US 2007	WHO (17.172/QALY)	SS= 4.495 SO= 3.320	SS=1.460 SO=1.078
Thiry et al., 2009	Bélgica	SS	3	1,5	€ 2,006	30-50000/QALY	—	14,382
Liu et al., 2010	Taiwan	SS	3	3	\$US 2009	WHO (17.082/QALY)	—	13,674

(conclusão)

Legenda: Legenda: EUA — Estados Unidos; NI — não informado, QALY — Ano de vida ganho ajustado pela qualidade de vida; SO — Perspectiva da sociedade; SS — perspectiva do sistema de saúde; \$/AVG — valor por ano de vida ganho, \$/QALY — Valor por ano de vida ganho ajustado pela qualidade de vida, € - Euros; £ — Libras esterlinas, \$US — dólares americanos, \$CAD — Dólares canadenses; \$I — Dólares Internacionais; \$PM — Pesos Mexicanos.

Observações:

‡ - Custos em moedas locais ou convertidas no ano de 2006: Chile - \$US; Finlândia - €; Irlanda - €; Polónia - zloty e Taiwan; † - Para custo de menina vacinada de ID 10,00 = 140,00/QALY no Vietnã do Sul e ID 1250,00 no Vietnã do Sul; CFH- Francos Suíços, ano não informado; BI- Vacina Bivalente; QUAD- Vacina quadrivalente

4.3.2 Estudos utilizando modelos dinâmicos de transmissão

Os modelos dinâmicos têm a característica de serem não lineares e não determinarem uma coorte a ser seguida ao longo do tempo. Ao invés de uma coorte única, eles seguem uma população completa e que sofre alterações ao longo do tempo. Eles permitem um fluxo contínuo de pessoas e pacientes em observação, que entram e saem do modelo na medida em que nascem e morrem, mas também podem se agregar e abandonar a população sob análise a qualquer momento. (DASBACH et al., 2006) Como, em um modelo dinâmico, as pessoas estão sendo incorporadas na medida em que nascem, sua execução não tem um ponto de término natural (por exemplo, a morte de toda a coorte), embora, na maioria das modelagens, uma situação de equilíbrio seja usualmente atingida no longo prazo.

No contexto de modelagem de condições infecciosas (ou relacionadas a uma infecção, como é o caso do câncer de colo do útero), a noção de “força de infecção” é central. Esta pode ser descrita como a taxa com que indivíduos susceptíveis tornam-se infectados na população e reflete o que é conhecido como dinâmica de transmissão. Os modelos dinâmicos assumem que a “força de infecção” é dependente do número de indivíduos infectados e estes podem decair no tempo em função, entre outros, da imunidade conferida pela vacinação.

Neste tipo de modelo, portanto, os indivíduos são susceptíveis, infectados ou imunes (indivíduos imunizados que se recuperaram de infecção prévia ou por terem sido vacinados) ou progridem para neoplasia intra-epitelial, em seus diferentes graus, e câncer (nos seus vários estádios).

Em contraste aos modelos de coorte, onde os parâmetros de transição entre os estados do modelo são constantes ao longo do tempo, nos modelos dinâmicos os parâmetros podem mudar se a prevalência de HPV se altera. Nesse aspecto, estes modelos permitem simular um elemento importante quando trabalhamos com processos infecciosos, a chamada imunidade herdada. (GARNETT, 2005). Neste caso, o modelo possibilita levarmos em conta o efeito protetor da vacina em pessoas que não foram vacinadas. Uma vez que a prevalência da infecção no grupo vacinado tende a se reduzir

ao longo do tempo, mudam também as chances de transmissão entre pessoas que foram e não foram vacinadas. Essa é uma diferença significativa para os modelos de Markov, os quais podem subestimar os efeitos da vacinação, uma vez que os benefícios indiretos da imunização relacionados a imunidade herdada não são contabilizados. (TECHAKEHAKIJ; FELDMAN, 2008).

Outra vantagem deste tipo de modelo é que possibilita maior flexibilidade em capturar dimensões de heterogeneidade (por exemplo, taxas de infecção diferentes HPV tipo-específico e fatores de risco de base individual). Possibilita também que se faça uma avaliação comparativa da introdução da vacina exclusivamente em mulheres em comparação a um programa de vacinação que incorpore mulheres e homens.

Outro elemento importante do modelo dinâmico é sua capacidade de variar a taxa de transmissão do vírus em função do padrão de comportamento sexual das pessoas no grupo sob a simulação (e de suas mudanças ao longo do tempo). Este comportamento pode mudar a prevalência da infecção pelo HPV na população, sendo esta função da idade, do número de pessoas sexualmente ativas na população que estão ou não infectadas pelo vírus, pela frequência de parceiros sexuais, e pela probabilidade de transmissão da infecção por tipo de parceria.

Embora este tipo de modelo se assemelhe mais ao “mundo real” e se constitua em um recurso importante nas modelagens, requer um maior número de informações a respeito de comportamento sexual, distribuição de tipos virais e taxa de transmissão para cada tipo viral, exigindo assim a necessidade de novos pressupostos, que inserem, por sua vez, novos elementos de incerteza no modelo.

Onze estudos (28%) incluídos na revisão tomaram como base o modelo dinâmico. Suas características e resultados principais encontram-se presentes nas Tabelas 4 e 5 nas páginas seguintes.

Tabela 4: Principais características dos estudos utilizando modelos dinâmicos de transmissão no que se refere a aspectos relacionados à vacina e a estratégia de rastreio

Estudo	País	Tipo de estudo	Vacina para HPV				Rastreio		
			Tipo	Eficácia (%)	Cobertura (%)	Duração da imunidade	Tipo	Idade Início	Intervalo
Taira et al., 2004	EUA	ACU	BI	90	70	10	CC	NI	2
Elbasha et al., 2007	EUA	ACU	QUAD	90	70	VT	CL	NI	NI
Insinga et al., 2007	México	ACU	QUAD	90	70	VT	CC	NI	NI
Goldie et al., 2007	Brasil	ACE	BI	100	70	VT	CC, DNA-HPV	35	5
Dasbach et al., 2008(a)	Noruega	ACU	QUAD	100	90	VT	CC	25	3
Usher et al., 2008	Irlanda	ACE	BI	95,2	80	VT	Citologia*	25	3 A 5
Dasbach et al., 2008(b)	Reino Unido	ACU	QUAD	90	80	VT	CL	NI	NI
Dasbach et al., 2008(c)	Taiwan	ACU	QUAD	90	85	VT	CC	NI	NI
Diaz et al., 2008	Índia	ACE	BI	100	70	VT	CC, CL, DNA-HPV, VIA	30	5
Zechmeister et al., 2009	Áustria	ACE	BI	90	65	10	CC	30	1**
Olsen; Jepsen, 2010	Dinamarca	ACU	QUAD	100	70	VT	NI	23-59	3

Legenda: AMB — Ambas as vacinas; ACE — Avaliação de custo-efetividade; ACU — avaliação de custo-utilidade; BI — Vacina Bivalente; CC — Citologia convencional (teste de Papanicolaou); CL — Citologia em Meio Líquido; DNA-HPV — Teste molecular para HPV; EUA — Estados Unidos; NI — Não Informado; QUAD — Vacina Quadrivalente; VIA — visualização com ácido acético; VT — Imunidade por toda vida.

Observações: * — O estudo de Usher refere-se apenas ao programa de rastreio utilizado como citologia, sem especificar o tipo; os autores mencionam rastreio anual, mas a taxa de adesão é tão baixa (em torno de 30%), que o rastreio é considerado oportunístico.

Tabela 5: Principais características dos estudos utilizando modelos dinâmicos de transmissão no que se refere aos aspectos econômicos

Estudo	País	Perspectiva	Desconto		Moeda	Limiar	ICER*	
			Custos	Benefícios			\$/AVG	\$/QALY
Taira et al., 2004	EUA	SS	NI	NI	\$US 2004	NI	—	14,583
Elbasha et al., 2007	EUA	SS	3	3	\$US 2005	NI	—	4,666
Insinga et al., 2007	México	SS	NI	NI	\$PM 2005	WHO (330.000/QALY)	—	29.905 (2719 US\$)
Goldie et al., 2007	Brasil	SO	3	3	\$I 2000	WHO (22.824/QALY)	—	200 (Vacina \$25) 9.600 (Vacina \$450)
Dasbach et al., 2008(a)	Noruega	SS	3,5	3,5	\$NOK 2005	500.000/QALY	—	48.001
Usher et al., 2008	Irlanda	SS	3,5	3,5	€ 2.005	NI	17,383	—
Dasbach et al., 2008(b)	Reino Unido	SS	3,5	3,5	£ 2006	NI	—	12 -14 ANOS — £ 5882 12-17 ANOS — £ 5971 12-24 ANOS — £11.412
Dasbach et al., 2008(c)	Taiwan	SS	3	3	NTD 2006	WHO (512,000)	—	Vacina aos 12 ANOS — 437.404 12 ANOS+CATCH UP —410.477
Díaz et al., 2008	Índia	SO	3	3	\$I 2005	WHO (10.356/QALY)	7.650 (vacina \$360*)	—
Zechmeister et al., 2009	Áustria	SS SO	5	5	€ 2.007	NI	SS 64.000 SO 50.000	—
Olsen; Jepsen, 2010	Dinamarca	SS	3	3	€ 2.007	NI	2,061	1,917

Legenda: EUA — Estados Unidos; NI — não informado, QALY — Ano de vida ganho ajustado pela qualidade de vida; ICER — razão de custos e ganhos incrementais; NI — Não Informado; SO — Perspectiva da Sociedade; SS — perspectiva do sistema de saúde; WHO — OMS; \$/AVG — valor por ano de vida ganho, \$/QALY — Valor por ano de vida ganho ajustado pela qualidade de vida, £ — Libras esterlinas, \$US — dólares americanos de 2006, \$CAD — Dólares canadenses; \$I — Dólares Internacionais; € - Euros; \$PM — Pesos Mexicanos.

Observações: * — Valor da Vacina se refere ao esquema completo de 3 doses.

Apenas um deles foi publicado no período que antecede a disponibilidade da vacina comercialmente. Os modelos dinâmicos apresentam a necessidade de maior aporte de informações e, como anteriormente comentado, dependem de um ambiente de assistência à saúde mais estruturado, aí incluída uma maior disponibilidade de informações para alimentar os parâmetros de modelagem. Desta forma, é notada uma menor presença de estudos relativos a países em desenvolvimento neste grupo (24% dos estudos relativos a este grupo de nações).

A vacina mostrou-se custo-efetiva em todos os estudos pertencentes a essa categoria de modelo. Cabe ser destacado o trabalho de Dasbach et al. (2008c) que utilizou um modelo dinâmico de transmissão para estimar as conseqüências epidemiológicas e econômicas de duas estratégias de imunização ao programa de rastreio vigente na Taiwan: vacinação de meninas aos 12 anos; e vacinação de meninas desta idade com um programa de *catch up* adicional por 5 anos para a faixa de 12 a 24 anos. A simulação utilizou a vacina quadrivalente, com eficácia de 90%, cobertura de 85%, conferindo imunidade por toda a vida, a um custo de 11.800,00 novos dólares tailandeses para as três e a administração. O rastreio naquele país corresponde a uso de citologia convencional. A perspectiva utilizada foi a do sistema de saúde, sendo computados os custos médicos diretos associados ao rastreio e tratamento de NIC, verrugas genitais e câncer cérvico-uterino. Utilizou como limiar de custo efetividade valor de até três vezes o PIB per capita, que no caso correspondia a NTD 512.000,00, em valores de 2006. Embora ambas as estratégias fossem custo-efetivas comparada a não vacinação, qual seja, manutenção apenas do rastreio, a estratégia de resgate mostrou-se mais efetiva e eficiente que a vacinação apenas das adolescentes de 12 anos, com uma custo-efetividade incremental de NT\$ de 410.477/QALY.

4.3.3 Estudos utilizando modelos híbridos

Os modelos híbridos buscam uma combinação das propriedades dos modelos de coorte e dinâmicos. Eles acompanham a população considerada da maneira realizada pelos modelos de coorte, contudo permitem considerar modificações nas taxas de transmissão entre os estados de saúde em função do tempo.

O componente de transmissão destes modelos simula diferentes padrões de comportamento sexual, isto é, aspectos que consideram idade de início da atividade sexual, número de parceiros, duração das relações, etc.), que são posteriormente incorporados a um modelo de Markov. Desta forma, o efeito da imunidade herdada pode ser incorporado ao modelo, simulando a redução da transmissão viral ao longo do tempo.

São mais elaborados já que associam ferramentas matemáticas dos modelos dinâmicos e híbridos. Desta forma, teoricamente seriam capazes de minimizar o efeito de subestimar os benefícios da vacina quando esta passa pela análise dos modelos de coorte.

Apenas três dos estudos incluídos nessa revisão foram desse tipo de modelagem, todos de custo-utilidade.

São estudos mais recentemente publicados (2008 e 2009) e nenhum contempla países em desenvolvimento, sendo estudos os EUA, Canadá e Reino Unido.

As características principais dos estudos utilizando o tipo de modelo em questão e a síntese dos seus resultados encontram-se presentes nas Tabelas 6 e 7 a seguir.

Tabela 6: Principais características dos estudos utilizando modelos híbridos no que se refere a aspectos relacionados à vacina e a estratégia de rastreio

Estudo	País	Tipo de Estudo	Vacina				Rastreio		
			Tipo	Eficácia (%)	Cobertura (%)	Duração da proteção	Tipo	Idade Início	Intervalo
Jit et al., 2008	Reino Unido	ACU	AMB	100	80	10 -VT	CC	20-25	3-5
Kim et al., 2008	EUA	ACU	AMB	100	75	VT	CC	20	1-5
Anonychuk et al., 2009	Canadá	ACU	BI	98	75	VT	CC	18	NI

Legenda: AMB — Ambas as vacinas; ACU — avaliação de custo-utilidade; BI — Vacina Bivalente; CC — Citologia convencional (teste de Papanicolaou); EUA — Estados Unidos; NI — Não informado; VT — Imunidade por toda vida

Tabela 7: Principais características dos estudos utilizando modelos híbridos no que se refere aos aspectos econômicos

Estudo	País	Perspectiva	Desconto		Moeda	Limiar	ICER	
			Custos	Benefícios			\$/AVG	\$/QALY
Jit et al., 2008	Reino Unido	SS	3,5	3,5	£ 2006	30.000/QALY	—	22.500
Kim et al., 2008	EUA	SO	3	3	\$US 2006	50.000/QALY	—	43.600
Anonychuk et al., 2009	Canadá	SS	3	3	\$CAD 2006	37000/QALY	—	26.947

Legenda: EUA — Estados Unidos; NI — não informado, QALY — Ano de vida ganho ajustado pela qualidade de vida; SO— Sociedade; £ 2006 \$/AVG — valor por ano de vida ganho, \$/QALY — Valor por ano de vida ganho ajustado pela qualidade de vida, £ 2006 — Libras de 2006, \$US 2006 — dólares americanos de 2006, \$CAD 2006 – Dólares canadenses de 2006

Em todos os casos, a adição da vacina ao rastreio mostrou-se custo-efetiva. Embora se pudesse esperar que a tentativa de incorporação da imunidade herdada pudesse produzir melhores ICER, não parecem existir grandes diferenças nas relações de custos e resultados incrementais quando são comparados os estudos com modelos de coorte e os estudos que utilizaram modelos híbridos realizados nos mesmos ambientes em períodos de tempo aproximados. Observando os estudos realizados no Reino Unido, no Canadá e nos Estados Unidos, os valores incrementais foram menores nos modelos de coorte (Estados Unidos — KIM et al., 2008 *versus* CHESSON et al., 2008; GOLDHARBER-FIEBERT et al., 2008; Reino Unido — JIT et al., 2008 *versus* KULASINGAM et al., 2008; e Canadá — ANONYCHUK et al., 2009 *versus* ROGOZA et al., 2008). Esta observação deve ser feita com toda cautela já que sabemos que outras variáveis podem influir nos resultados de custo-efetividade como a eficácia da vacina, a duração da proteção e a cobertura vacinal.

4.4 Estudos de avaliação econômica da vacina contra HPV realizados em países em desenvolvimento

Nove estudos (23% do total) envolveram países não desenvolvidos, correspondendo a 13 avaliações econômicas, dez das quais (76,9%) envolveram países da América Latina, conforme pode ser visto na Tabela 8 a seguir.

Tabela 8: Estudos de avaliação econômica da vacina contra o HPV contemplando países em desenvolvimento

Países	Nº Estudos
América Latina	
México	4
Chile	2
Brasil	2
Argentina	1
Peru	1
Subtotal	10
Demais Países em desenvolvimento	
Vietnam	1
África do Sul	1
Índia	1
Total	13

Quatro estudos, desenvolvidos na Índia, México, Vietnam e Brasil, definiram como medida de desfecho econômico a razão de custo-efetividade incremental por ano de vida ganho. Além disto, em termos de potencial conflito de interesse destaca-se que um dos estudos não trazia a informação declarada (GUTIERREZ-DELGADO et al., 2008) e, dos restantes, quatro informavam que o trabalho contou com financiamento e/ou autoria de pesquisadores ligados às empresas produtoras do imunobiológico. (COLANTONIO et al., 2009; INSINGA et al., 2007; REYNALES-SHIGEMATSU et al., 2009; SUAREZ et al., 2008).

Todos os estudos utilizaram o limiar estabelecido para julgar a custo-efetividade das intervenções no contexto local, as recomendações da OMS (REF), que considera como custo-efetiva uma intervenção em saúde cujo valor por desfecho selecionado seja inferior a três vezes o valor do PIB per capita do país em questão, e como muito custo-efetiva quando este valor é igual ou menor ao valor PIB per capita. Considerando estes parâmetros, a adição da vacina ao rastreamento utilizado em cada um destes países revela-se muito custo-efetiva em quatro avaliações realizadas no México, África do Sul, Índia e (DIAZ et al., 2008; GUTIERREZ-DELGADO et al., 2008; INSINGA et al., 2007; SINANOVIC et al., 2007;) e custo-efetiva em todos os demais, conforme pode ser visto na Tabela 9 abaixo.

Tabela 9: Síntese das razões de custo-efetividade incremental das avaliações econômicas da vacina contra o HPV contemplando países em desenvolvimento

Estudo	Moeda ano de referência	País de Estudo	Limiar Utilizado	PIB per capita	ICER‡	Situação da Intervenção
Suarez, 2008	USD 2006	Chile	WHO	9003,00	19.685/QALY	CE
Insinga, 2007	Pesos 2005	México	WHO	110000†	29.905/QALY	MCE
Gutierrez-Delgado, 2008	Pesos 2006	México	WHO	87688,00	85.061/QALY	MCE
Reynales-Shigematsu, 2009	USD 2004	México	WHO	6178,00	15.935/AVG	CE
Colantonio, 2009	USD 2006	México	WHO	8052,00	10.134/QALY	CE
	USD 2006	Chile	WHO	8865,00	17.666/QALY	CE
	USD 2006	Peru	WHO	3288,00	4.576/QALY	CE
	USD 2006	Argentina	WHO	5472,00	5.964/QALY	CE
	USD 2006	Brasil	WHO	5660,00	10.181/QALY	CE
Goldie, 2007	I\$ 2000	Brasil	WHO	7608,00	200-9600/AVG§	CE
Sinanovic, 2007	USD 2007	África do Sul	WHO	5724,00	1.978/QALY**	MCE
Kim, 2008	I\$ 2000	Vietnam	WHO	2000,00	2.180/AVG¶	CE
Diaz, 2008	I\$2005	Índia	WHO	3452,00	290/AVG*	MCE

Legenda: CE — custo-efetiva; I\$ — Dólar Internacional; ICER — razão de custo-efetividade incremental; MCE — muito custo-efetiva; Peso — Peso mexicano; PIB — Produto Interno Bruto; USD — dólar americano; WHO — OMS

Observações: ‡ — Valor descontado; * — custo por menina vacinada = I\$ 10; ** — perspectiva da sociedade; ¶ — custo por menina vacinada máximo = I\$ 25; § — Variou custo por menina vacinada entre I\$ 25 e I\$ 450; † — Autores informaram limiar em dólares americanos, mas informam que a taxa de conversão no ano equivalia para 11 pesos para cada USD\$ 1,00.

Abaixo, sintetizam-se brevemente as características de cada um dos estudos apontados. Os estudos tomando por base o Brasil encontram-se comentados em separado na próxima seção.

Suarez et al. (2008) avaliaram a relação de custo-efetividade da vacina bivalente no Chile, em trabalho que considerou também outros quatro países do mundo desenvolvido (Finlândia, Irlanda, Polônia e Taiwan). Sob a perspectiva da sociedade e utilizando um modelo de coorte, simularam a vacinação de meninas de 11 anos,

estabelecendo como pressupostos uma eficácia vacinal de 95%, cobertura de 100% e custo da das três doses de USD\$ de 210,00. A vacina combinada ao rastreo foi comparada ao rastreo isolado, que no caso foi o teste de Papanicolaou com intervalo trienal aplicado a faixa etária de 25 a 65 anos. Neste estudo, o ICER ajustado pela qualidade de vida foi estimado em US\$ 19.685,00 (valores de 2006), revelando uma intervenção custo-efetiva. Em termos da análise de sensibilidade, observa-se que a vacinação realizada a partir dos 25 anos deixa de ser custo-efetiva; o mesmo se aplica a vacinação de resgate, para a mesma faixa etária. A proporção de imunidade cruzada para tipos não vacinais alterou o resultado final do estudo para o país sob exame, com seu aumento tornando a razão ainda mais custo-efetiva. Ainda que a duração da imunidade fosse de 10 anos e a adesão à dose de reforço inferior a 25%, a imunização adicionada ao rastreo mantinha-se custo-efetiva. A taxa de desconto (ampliada do valor de 3% utilizada no caso de referência para 5%) modifica substancialmente o ICER, tornando a intervenção não mais custo-efetiva.

Outro estudo que realizou uma análise multi-países foi o de Colantonio et al. (2009), que estudaram a custo-utilidade da vacina contra o HPV em cinco países latino-americanos: Argentina, Brasil, Chile, México e Peru. Utilizando um modelo de coorte, sob a perspectiva do sistema de saúde, foram comparadas as estratégias de rastreo convencional com Papanicolaou trienal, iniciado entre os 18 e 30 anos, e vacinação bivalente mais rastreo, em meninas de 11 anos. Os valores de ICER ajustados pela qualidade de vida, em dólares norte-americanos de 2006, foram de: Argentina, 5964,00; Brasil, 10.181,00; Chile, 17.666,00; México, 10.134,00; e, Peru, 4.576,00. Na análise de sensibilidade foram explorados os seguintes parâmetros: taxa de desconto, fração atribuível aos tipos virais 16 e 18; idade da vacinação entre 12 e 18 anos; eficácia da vacina; proteção cruzada; custo por mulher vacinada; redução no tempo de duração da imunidade; sensibilidade e cobertura do rastreo; utilidades; outros custos. Apenas a variação taxa de desconto para 5% tem potencial de tornar a intervenção não custo-efetiva. Adicionalmente, cabe mencionar que, na Argentina, a fração atribuível aos tipos virais 16 e 18 ($\pm 20\%$), o custo por mulher vacinada ($\pm 20\%$) e as utilidades podem modificar a posição da intervenção vacina adicionada ao rastreo para uma situação de

muito-custo efetiva. No México, isto acontece apenas para a redução em 20% do custo por mulher vacinada. A análise para Brasil será mais bem explorada mais adiante.

Diaz et al. (2008) realizaram uma análise de custo efetividade na Índia sob a perspectiva da sociedade, utilizando um modelo dinâmico que vacinava meninas de nove anos, considerando uma vacina bivalente com eficácia de 100% e cobertura de 70%, conferindo uma imunidade por toda a vida. Foi comparada a vacinação mais o rastreo com o rastreo, utilizando métodos variados: Teste de Papanicolaou, teste molecular para HPV e visualização direta com ácido acético (VIA) a partir dos 35 anos a cada 5 anos. Os custos por mulher vacinada (três doses) foram pressupostos como estando entre 5,00 e 360,00 em dólares internacionais de 2005. Os valores encontrados para o RICE foram variados de acordo com os valores de custo assumidos para a vacina e a estratégia de rastreo considerada. Considerando o valor de cada menina vacinada de I\$ 10,00 e o rastreo baseado em três visitas utilizando a estratégia de inspeção visual direta com ácido acético, a ICER ficaria em torno de I\$ 290,00 por ano de vida ganho. A questão a discutir-se é o potencial de se conseguir uma redução do preço da vacina nesta magnitude.

Três estudos — Insinga et al. (2007), Gutierrez-Delgado et al. (2008) e Reynales-Shigematsu et al. (2009) — realizaram análises econômicas no México. O primeiro realizou uma avaliação de custo-utilidade na perspectiva da sociedade, com um modelo dinâmico, para a vacina quadrivalente com 90% de eficácia, cobertura vacinal de 70% e proteção para toda a vida em meninas de 12 anos, comparando-a ao teste de Papanicolaou, sem deixar claro, contudo, a idade de início e o intervalo de rastreo. Já Gutierrez-Delgado et al. também usando o ponto de vista da sociedade, mas empregando um modelo de coorte, avaliou a vacina bivalente em meninas de 12 anos, com uma cobertura de 80%, eficácia de 90% e um tempo de imunidade não informado. Estabeleceu, como comparador, o rastreo utilizando teste de Papanicolaou e teste molecular para HPV, a partir dos 25 e 30 anos respectivamente. Ambos encontraram que a adição da imunização a estratégia de rastreo examinada era muito custo-efetiva, com valor inferior a um PIB *per capita*.

Finalmente, Reynales-Shigematsu et al. (2009) apresentam uma avaliação do uso da vacina quadrivalente em um modelo de coorte com uma eficácia vacinal de 95%

e cobertura de 100% conferindo uma imunidade por toda a vida. A estratégia de rastreio considerada foi o teste de Papanicolaou realizado com intervalos de 3 a 5 anos. Considerou o custo da vacina uma extrapolação dos custos da vacina para o vírus B, embora sendo um estudo de 2009, período no qual já existiam provavelmente preços de mercado estabelecidos para a vacina contra o HPV no México¹⁸. Encontrou resultados de custo por ano de vida ganho da ordem de US\$ 15.935,00. Os autores mencionam que o valor por dose da vacina contra o HPV deveria ser de, no máximo, US\$ 15,00, para que a vacinação pudesse ser custo efetiva naquele ambiente.

Sinanovic et al. (2007) realizaram uma análise de custo-utilidade e custo-efetividade na África do Sul, considerando as perspectivas da sociedade e do serviço de saúde, em um modelo de coorte, testando a vacina bivalente em meninas de 12 anos, assumindo uma eficácia de 90% e uma cobertura vacinal de 80%, capaz de conferir imunidade por toda a vida. Utilizando o teste de Papanicolaou iniciado a partir dos 30 anos e repetido a cada dez anos, o estudo mostrou uma ICER por ano de vida ganho e por ano ajustado pela qualidade de vida de US\$ 4.495,00¹⁹ e US\$ 1.460,00, respectivamente, na perspectiva do sistema de saúde. Já na perspectiva da sociedade, estes valores foram de US\$ 3.320,00/AVG e US\$ 1.078,00/QALY. No estudo, o registro do PIB/capita no período era de US\$ 5724,00, caracterizando a intervenção como atrativa naquele meio.

Kim et al. (2008) publicaram uma análise baseada em modelo de simulação de Monte Carlo para o Vietnã, na qual a perspectiva da sociedade foi considerada separadamente para as regiões norte e sul do país. Foi utilizada a vacina bivalente administrada em meninas de 9 anos, assumindo eficácia de 100% e imunidade por toda a vida com cobertura vacinal de 70%. A estratégia de rastreio combinava teste de Papanicolaou e teste molecular para HPV, iniciando aos 35 anos e repetidos a cada 5 anos. São encontradas diferenças regionais nas relações de custo-efetividade e nas melhores estratégias de rastreio entre o norte e sul, em função das diferenças nas taxas de infecção por HPV e na incidência do câncer de colo de útero entre estas localidades. Considerando um custo por menina vacinada não superior a 25,00 dólares

¹⁸ Dado que foram empregados nos estudos anteriormente citados.

¹⁹ US\$ 2007 = Dólares norte-americanos de 2007.

internacionais de 2000 e o rastreo utilizando a citologia oncótica a cada 5 anos, o custo de ano de vida ganho foi de I\$ 1.250,00 a I\$ 2.180,00, com a estratégia vacinal mostrando-se entre muito custo-efetiva e custo-efetiva, para um PIB/capita de I\$ 2.000 para o ano de 2000. Mais uma vez, em ambientes desfavorecidos do ponto de vista econômico, os estudos simulam um valor de custo da vacina para o qual a intervenção vacinal possa ser economicamente viável que depende de como o mercado venha a se comportar futuramente.

4.5 Estudos de avaliação econômica da vacina contra HPV envolvendo Brasil

Duas análises econômicas envolvendo o Brasil foram incluídas em nossa revisão, uma avaliando o Brasil isoladamente (GOLDIE et al., 2007) e outra como parte de um conjunto de países latino americanos sob foco. (COLANTONIO et al., 2009). Excluímos um terceiro estudo por tratar-se de uma análise que tinha por foco o uso da vacina em meninos. (KIM et al., 2007).

O estudo de Goldie et al. (2007) compreende uma análise de custo-efetividade na perspectiva da sociedade tomando como base para a simulação um modelo dinâmico, que considerava os efeitos da imunidade herdada. Foi examinado o uso da vacina bivalente em meninas de 9 anos, assumindo uma eficácia de 100% e cobertura vacinal de 70%, garantindo imunidade duradoura. A estratégia de rastreo examinada foi a realização de apenas três testes de citologia convencional, aos 35, 40 e 45 anos. Os custos e benefícios foram descontados em 3% no caso de referência. Considerando um custo por menina vacinada de 25 dólares internacionais (em valores de 2000), a imunização adicionada ao rastreo seria custo-efetiva para a realidade econômica brasileira. A partir do PIB/capita estimado em I\$ 7.808,00, os resultados encontrados por ano de vida ganho ficaram entre I\$ 200,00 e I\$ 9.600,00 (para custos por menina vacinada entre I\$ 25,00 e I\$ 450,00, respectivamente). Na análise de sensibilidade, foram testados: eficácia vacinal, cobertura vacinal, duração da proteção, presença proteção cruzada, performance e cobertura do teste de rastreo e perda de seguimento

das lesões anormais identificadas. O fator mais influente na custo-efetividade da alternativa com vacina foi o custo da vacina das adolescentes com três doses. Não se identificou análise de sensibilidade envolvendo a taxa de desconto empregada.

O estudo de custo-utilidade de Colantonio et al. (2009), já mencionado acima, foi realizado na perspectiva do sistema de saúde e usou um modelo de coorte, além de considerar a imunidade cruzada para outros subtipos virais cobertos pela vacina bivalente²⁰. O estudo usou como pressuposto um custo por menina vacinada de USD\$ 210,00 (em valores de 2006), aí incluídos os custos do programa. A estratégia sob comparação foi o teste de Papanicolaou realizado a cada 3 anos a partir dos 18 anos de idade, com sensibilidade para lesões NIC II e III de 61% e cobertura de 50%. Foi utilizado com taxa de desconto, tanto para custos e benefícios, o valor de 3%. O resultado mostrou-se custo-efetivo, com um valor de ICER de USD\$ (2006) de 10.181,00. A única variável com impacto na ICER foi a taxa de desconto; com taxa de 5%, a intervenção deixava de ser custo-efetiva.

Estes estudos de alguma forma reforçam a necessidade de ainda se realizar novas análises em nosso meio. Elementos considerados fundamentais para os resultados, como o preço da vacina, a duração da imunidade, a cobertura vacinal e imunidade cruzada, são ainda objeto de significativa incerteza.

Por outro lado, é possível questionar outras variáveis como o comparador empregado e a taxa de desconto, os quais, por sua vez, não são exatamente os existentes e/ou recomendados em nosso meio.

Em seu estudo, Goldie simula diferentes preços da vacina, tentando encontrar um valor que pudesse ser custo-efetivo para a realidade brasileira. Isto pode ser um exercício válido no sentido de induzir uma discussão a respeito de preços. O Brasil encontra-se em uma posição de transição no cenário econômico internacional, mas cada vez mais distante de países cujo PIB *per capita* é tão baixo que justifique ajuda de órgãos internacionais subsidiando programas de vacinação. Ao mesmo tempo, também não dispõe de tantos recursos disponíveis como os países desenvolvidos e possui um espectro de problemas sanitários, carecendo da utilização de variadas estratégias, também muito grande, aí incluído a necessidade de se estender e melhorar o próprio

²⁰ Como foi utilizado um modelo de Markov, não examinou os efeitos da imunidade herdada.

programa de rastreio populacional para o câncer de colo do útero, que em algumas regiões apresenta coberturas ainda bastante baixas e qualidade aquém do desejável. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2003). Além disso, além de estudos que comprovem a custo-efetividade da adição da vacina, faz-se necessário verificar se existe a disponibilidade destes recursos, via estudos de impacto orçamentário a ser gerado neste caso.

Ainda referente ao estudo de Goldie, as estratégias utilizadas como rastreio não representam as recomendações vigentes no país, com potencial de introduzir um viés nos resultados. Ainda que a opção feita de apenas três testes ao longo de toda a vida possa, por um lado, favorecer em um primeiro momento o rastreio, cabe lembrar que menos rastreio também pode significar perda de casos e detecção em estádios mais avançados, que necessitam ser mais bem apurados.

Os custos relacionados ao transporte de pacientes foi extrapolado de um estudo anterior, realizado no Peru (GOLDIE, 2005) e podem não ter correspondência para a realidade de um país de dimensões continentais e grande desigualdade geográfica de acesso ao diagnóstico e tratamento como o nosso. A distribuição dos tipos de HPV de alto risco pelas diferentes faixas etárias também foi extrapolado de um estudo realizado em Bogotá. (MOLANO, 2002). Estes e outros dados deixam claro que inúmeras variáveis presentes no modelo podem limitar sua aproximação da realidade local.

O estudo de Colantonio et al., ainda que adotando apenas a perspectiva do sistema de saúde, apresenta pressupostos mais próximos da realidade local brasileira. O início do rastreio encontra-se antecipado frente ao preconizado nas diretrizes nacionais de controle do câncer (18 anos), mas a técnica testada e o intervalo entre os exames são semelhantes ao recomendado. Os custos calculados de diagnóstico e tratamento tomaram por base um maior número de dados gerados nacionalmente e utilizaram menos extrapolações de dados externos. Os custos por menina vacinada têm valores mais próximos do que está vigente no mercado nacional, pelo menos no que se refere ao insumo básico.

Assim, ainda que se tenha de forma clara que as avaliações econômicas não agregam todas as informações necessárias para a tomada de decisão, seus elementos são importantes nesse processo e, portanto, devem ser apurados da melhor maneira

possível. Isto aponta para a relevância de se tentar ainda o desenvolvimento de outros estudos de base nacional, preferentemente com um aporte mais forte de informações e dados gerados localmente.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização de modelos matemáticos para intervenções preventivas para o câncer cervical tem sido bastante intensiva e tem evoluído desde suas primeiras aplicações. Estes modelos tem se tornado essenciais para auxiliar as decisões sobre o rastreio e passaram também a ser intensivamente utilizados para avaliar se a vacinação contra o HPV. Estas vacinas, como pode ser visto pelo elevado número de estudos examinados, constituem-se hoje, uma área de grande interesse dado que os programas de prevenção secundária são custosos, possuem problemas de adesão e seus benefícios demoram muitos anos para se apresentar. Dado que o valor dos recursos empregados é hoje uma preocupação nas políticas de saúde, avaliar se o uso da imunização representa um uso eficiente/custo-efetivo dos recursos é crucial para as decisões sobre a alocação dos recursos.

A leitura dos diversos trabalhos incluídos permite observar que variados resultados foram encontrados em termos de relações de custos e ganhos incrementais. A possibilidade de comparação de resultados entre diferentes estudos é grandemente dificultada tanto pelo uso de diferentes tipos de modelagens, quanto por diferentes estimativas dos parâmetros que descrevem a infecção e a história natural do câncer de colo do útero, pela grande variedade de pressupostos assumidos para as características da vacinas e do rastreio.

Um exemplo de como os parâmetros utilizados podem influenciar grandemente nos resultados pode ser aferido pelo exame de dois estudos, ambos utilizando Modelo de Markov, tomando por base a Holanda e publicados no mesmo ano. A análise de de Kok et al. (2009) deixa claro que, mesmo assumindo pressupostos favoráveis, a vacina não é custo-efetiva naquele ambiente naquele momento. Entretanto, os resultados de Coupe et al. (2009) apontam para a custo-efetividade da vacina contra o HPV em adição ao rastreio. O estudo destes últimos autores avaliou, sob a perspectiva do sistema de saúde, a incorporação da vacina bivalente em meninas de 12 anos, com uma cobertura vacinal de 85% e uma eficácia de 95%, conferindo uma imunidade por toda a vida. A estratégia de rastreio se baseou em citologia convencional a cada 3 anos, entre os 30 e 60 anos. O custo da vacinação foi estimado em €393,00 de 2006. A

taxa de desconto empregada para custos e benefícios foi de 4% e 1,5%, respectivamente. Obteve-se um resultado de custo incremental de €19.500 por QALY favorável à adição da vacina para o caso base. Já o estudo de de Kok, realizado na perspectiva da sociedade, assumiu o preço da vacinação em €354,00 para as três doses com uma eficácia da vacina de 70%, adesão ao programa de imunização de 85% e imunidade para toda a vida. A estratégia de rastreio foi idêntica, em termos de técnica, cobertura e intervalo. A análise empregou taxa de desconto de 3%, tanto para custos como para benefícios. Desta feita, os valores de custos incrementais para cada ano de ajustado pela qualidade foram de €53.500, caindo desta forma fora da faixa de valor considerada aceitável para medidas de prevenção na Holanda (€20.000). Desta forma, notamos dois estudos, em tempo e ambiente coincidentes, mas com resultados diferindo, a ponto de um considerar a estratégia custo efetiva ao outro não, chamando a atenção para a influência dos valores utilizados para alimentação dos parâmetros de modelagem.

Modo geral, o conjunto de variações relevantes identificadas nos diversos estudos incluídos podem ser sumarizadas nas seguintes categorias: (a) epidemiológicas (infectividade, taxas de progressão e regressão da doença, sobrevida do câncer, etc.); (b) rastreio (tipo de técnica utilizada; sensibilidade e especificidade do teste; intervalo entre os exames; taxa de cobertura; probabilidade de práticas específicas frente aos vários tipos de resultados, etc.); (c) vacina (eficácia, idade de aplicação, utilização de resgate para outras faixas etárias; cobertura alcançada pelo programa de imunização, duração da imunidade); (d) econômicas (perspectiva, tipos de custos incluídos, custos do tratamento das lesões precursoras e do câncer; utilidades, taxa de desconto, etc.). Destes, alguns parâmetros foram forte e recorrentemente verificados como podendo alterar os resultados encontrados: eficácia da vacina e duração da proteção, ajustes para qualidade de vida (utilidades), custo da vacina e taxa de desconto.

Além disto, dentro de cada tipo de modelo existe também variedade quanto a escolha da estrutura do modelo. Maioria dos modelos examinados utiliza um núcleo estrutural semelhante (isto é, infecção por HPV, lesões pré-cancerosas, câncer cervical em vários estádios) com implementação de intervenções comparáveis (rastreio e

vacinação, usualmente associada a este, embora alguns estudos tenham simulado a intervenção vacinação de forma isolada). Entretanto, pequenas diferenças existem entre as estruturas dos modelos presentes nos diversos estudos aqui examinados, que podem ter implicações para os resultados. Um exemplo é a inclusão de um estado de imunidade natural. Em alguns casos, foi considerado que os indivíduos poderiam reverter a um estado de susceptível a reinfecção, uma vez que eles tivessem se recuperado de um estado infectado. Em outros, aqueles que se recuperavam de uma infecção eram considerados como adquirindo imunidade natural e não mais sendo passíveis de reinfecção. A inclusão de um estado desse tipo pode ter considerável efeito na efetividade da vacinação que é predita pelo modelo. Entretanto existe ainda muita incerteza sobre se essa resistência naturalmente adquirida deve ser incluída, consistindo em uma – das muitas – incerteza de conhecimento que ainda possuímos sobre a infecção pelo HPV. Assim, parte das variações na estrutura dos modelos, isto é, os estados de saúde representados no modelo e as transições possíveis entre eles, refletem incertezas e lacunas de conhecimento relativos às características epidemiológicas do processo de doença pelo HPV.

A despeito de todas estas observações as vacinas para o HPV parecem, pelo que foi visto, ter o potencial de reduzir substancialmente a incidência de infecção pelo vírus, lesões pré-cancerosas, casos de câncer e morte pela neoplasia, bem como a carga econômica associada a estes eventos, quando administrada a meninas adolescentes e pré-adolescentes.

A grande maioria dos estudos mostrou a vacinação como custo-efetiva quando combinada aos métodos de rastreamento tradicionais, envolvendo custos elevados mas também efetividade, seja mensurado por anos de vida salvo, seja em anos de vida ajustada por qualidade de vida.

Dos 39 estudos considerados, apenas dois deles se posicionam de forma clara quanto ao resultado não ser custo-efetivo: o de de Kok et al. (2009), já mencionado, e o de Ginsberg et al. (2007). O trabalho de Ginsberg, usando modelo de coorte, tomou por locus Israel. Os autores comparam a custo-utilidade de diferentes estratégias de rastreamento, combinadas ou não a vacinação quadrivalente para HPV — citologia convencional, teste molecular para HPV e visualização direta com ácido acético —

empregadas a diferentes intervalos (anual, 3 e 5 anos) e iniciando em diferentes idades. A eficácia da vacina foi assumida no caso de referência como sendo de 94,3%, com cobertura de 95% e duração da imunidade por toda a vida. Custos e benefícios foram descontados ambos em 3%. Usando como limiar os valores preconizados pela OMS de até três vezes o PIB per capita, a vacinação associada ao rastreamento não se mostrava custo-efetiva se utilizado o preço de mercado (120 dólares internacionais/dose no caso de referência). Entretanto, este resultado poder-se-ia alterar na medida em que houvesse uma queda nos preços do imunobiológico.

Outro aspecto recorrente identificado nos estudos foi a forma de alguns estudos exporem os resultados de certa forma ambígua. Isto se deve ao fato da discussão frequente acerca dos preços assumidos para a vacina, que muitas vezes são mencionados como o valor em que a vacinação tornar-se-ia custo-efetiva, ao invés de um valor especificado, tomando por base preços de mercado. É o caso, por exemplo, do estudo de Diaz et al. (2008), realizado na Índia, que assume um valor de \$1 de 10,00 por menina completamente vacinada, o que significa um valor dose de pouco mais de US\$ 3,00/dose, sem considerar os custos de administração e do programa. O trabalho de Reynales-Shigematsu et al. (2009) foi outro que estimou valor por dose da vacina contra o HPV bem aquém dos que vem sendo praticados, de modo que o custo necessitaria ser de, no máximo, US\$ 15,00/dose, para que a vacinação pudesse ser custo-efetiva naquele ambiente.

Retomando um dos aspectos fundamentais das avaliações econômicas – fornecer informações relevantes ao tomador de decisão – nota-se, muitas vezes, excessivo número de simulações concomitantes, muitas delas não pertinentes, já que inserem elementos muito fora da realidade local, por exemplo a utilização, nas modelagens, de parâmetros de comparação que dependeriam de uma radical mudança estrutural no sistema de saúde. Um exemplo é o uso de estratégias definidas para o comparador que modificaram de forma significativa toda uma política populacional de rastreamento já implementada. O estudo de Goldie et al. (2007) para o Brasil ilustra uma situação desta, já que os autores incluem como estratégias de rastreamento, alternativas não existentes, modificando os intervalos e método empregado. Estes fatos poluem de informação o estudo e não auxiliam o tomador de decisão.

Uma revisão sistemática de avaliações econômicas sobre uma intervenção específica pode de fato auxiliar o processo de tomada de decisão em ambientes diferentes dos quais elas foram produzidas. O olhar para diferentes modelos utilizados em um mesmo ambiente permite um exercício de estimar o impacto das opções de modelos sobre os resultados alcançados. Trata-se de olhar para uma revisão sistemática de estudos econômicos não como uma forma de obter uma síntese de resultados mas sobretudo um estudo dos métodos utilizados para o desenvolvimento de melhores análises.

Em primeiro lugar, os modelos e parâmetros empregados, assim como sua influência nos desfechos alcançados, em diferentes estudos podem ser úteis no processo de análise local, de modo a eleger os melhores aspectos a serem considerados no desenho de um estudo de base nacional. Em que se pese a ausência de validade externa, o processo de escolha do modelo a ser utilizado, as considerações no seu desenho, a identificação de variáveis de maior importância através das análises de sensibilidade, são todos elementos importantes para que erros não se repitam em outros estudos.

Além disto, um modelo que pode ser útil em um local, pode não se aplicar tão bem em outro. Modelos que, em tese, permitam uma maior aproximação da realidade, como os de transmissão dinâmica, podem depender de informações não disponíveis no ambiente em questão, de modo que possa ser mais prudente reconhecer os limites locais em termos de dados e trabalhar com modelagens mais simples mas que introduzam menor incerteza.

6 CONCLUSÕES

Esta revisão avança em relação alguns outros produtos de mesma natureza mencionados anteriormente. Por um lado, pelo volume de artigos incluídos (39), e tendo se trabalhado com critérios estritos como o de não incorporar estudos que tratassem exclusivamente da vacinação de meninos ou de faixas etárias não contemplando os adolescentes. Além disso, o número de produtos procedentes dos países menos desenvolvidos é bastante grande, em contraposição e ajudando a solucionar uma lacuna presente nas outras revisões sistemáticas.

Há também limitações. As restrições de idioma (português, inglês e espanhol) podem ter levado a perdas, ainda que a busca inicial nas bases não tivesse qualquer filtro relacionado. As referências cruzadas, contudo, permitiram identificar um estudo em alemão e duas avaliações tecnológicas, produtos de agências de ATS e que incluíam estudos econômicos, redigidas em idiomas não cobertos (sueco e dinamarquês) por este trabalho.

A não transformação dos valores observados de razão de custo-efetividade incremental a uma moeda comum, que permitisse a sua comparação, é outra limitação. A par questões de tempo, foi interrogado se haveria vantagens em sua realização, dado que os estudos diferem tão grandemente em seus modelos e em suas estruturas e parâmetros.

Esta revisão nos permite ainda apontar algumas lacunas de conhecimento com base nos estudos econômicos envolvendo a vacina contra o HPV e que podem impactar nas conseqüências epidemiológicas e econômicas futuras da intervenção sob exame. Listam-se entre elas: probabilidades de progressão diferenciada da doença tipo-específico; possibilidade de infecções devido a reativação ou infecção latente; impacto nos resultados em saúde da eventual reposição dos tipos virais mais prevalentes a partir da vacinação em massa; papel da imunidade cruzada para vírus não cobertos pelas vacinas disponíveis; eficácia da vacinação em meninos; duração da imunidade vacinalmente induzida; custos e conseqüências em saúde relacionados a cânceres de outras topografias; mudanças na adesão e na qualidade das práticas de

rastreio atualmente disponível; qualidade de vida associada às lesões pré-cancerosas (e às verrugas genitais).

Estas e outras questões permanecem ainda por serem respondidas, de modo a que avaliações econômicas possam mais efetivamente auxiliar os tomadores de decisão acerca da implementação ou não de programas de vacinação universais.

REFERÊNCIAS

- Alton V, Eckerlund I, Norlund A. Health economic evaluations: how to find them. *Int J Technol Assess Health Care*. 2006; 22(4): 512-7.
- Armstrong EP. Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types. *J Manag Care Pharm*. 2010; 16(3): 217-30.
- Anderson R. Systematic reviews of economic evaluations: utility or futility? *Health Econ* 2010; 19(3): 350-4.
- Araújo SCF. Nível de evidência acerca da eficácia das vacinas disponíveis contra a infecção pelo vírus HPV: revisão sistemática [dissertação] Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social, 2010
- Ascus-Lsil Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188: p.1383-92.
- Ayres ARG. Revisão sistemática sobre os estudos de prevalência de infecção do colo do útero pelo papillomavirus humano (HPV) no Brasil. [dissertação] Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social, 2009.
- Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*. 2005; 32 Suppl 1: S16-24.
- Belinson J, Qiao YL, Pretorius Rea. Shanxi province cervical cancer screening study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2001; 83: 439-44.
- Beutels P, EdmundsWJ, Antoñanzas F, DeWit GA, Evans D, Feilden R, et al. Viral Hepatitis Prevention Board: economic evaluation of vaccination programmes: a consensus statement focusing on viral hepatitis. *Pharmacoeconomics*. 2002; 20(1): 1-7.
- Bonneux L, Birnie E. The discount rate in the economic evaluation of prevention: a thought experiment. *J Epidemiol Community Health*. 2001; 55(2): 123-5.
- Bos JM, Beutels P, Annemans L, Postma MJ. Valuing prevention through economic evaluation: Some considerations regarding the choice of discount model for health effects with focus on infectious diseases. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(18): 1171-9.
- Bosch FX, Cuzick J, Schiller JT, Garne GP, Meheus A, Franco EL,. HPV vaccines and cervical cancer. *Ann Oncol*. 2008; 19(Suppl 5): v48-51.
- Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002; 55(4): p. 244-65.
- Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87: 796-802.

- Breen N, Wagener DK, Brown ML, Davis WW, Ballard-Barbash R. Progress in cancer screening over a decade: results of cancer screening from the 1987, 1992, and 1998 National Health Interview Surveys. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93(22): 1704-13.
- Buxton MJ, Drummond MF, Van Hout BA, et al. Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life. *Health Econ.* 1997; 6(3): 217-27.
- Caetano R, Vianna CMM, Bastos CRG, Fortes CPDD, Arêas ALP, Verlinger SM. Custo-efetividade no rastreamento do câncer cérvico-uterino a partir do desenvolvimento de um modelo de Markov para a história natural da doença no Brasil: relatório final de pesquisa. Projeto CNPq 400807/2005-0, 2008. (Trabalho inédito)
- Caetano R, Vianna CMMV, Thuler LCS, Girianelli VR. Custo-efetividade no diagnóstico precoce do câncer de colo uterino no Brasil. *Physis.* 2006; 16(1): 99-118.
- Castellsague X, Munoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis — role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003; (31): 20-8.
- Chan PK, Ho WC, Yu MY, Pong WM, Chan AC, Chan AK, et al. Distribution of human papillomavirus types in cervical cancers in Hong Kong: current situation and changes over the last decades. *Int J Cancer.* 2009; 125(7): 1671-77.
- Chang F. Role of papillomaviruses. *J Clin Pathol.* 1990; 43(4): 269-76.
- Cremonesi A, Taromaru E, Dores GB, Castelo A, Longatto Filho A, Veras TMCW et al. Reprodutibilidade do teste de captura híbrida de segunda geração na detecção de HPV de alto risco em material cervicovaginal de autocoleta. *DST J. Bras. Doenças Sex Transm.* 2004; 16(4): 5-10.
- Dasbach EJ, Elbasha EH, Isinga RP. Mathematical models for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human papillomavirus infection and disease. *Epidemiol Reviews.* 2006; 28: 88-100.
- Drummond MF, O'Brian B, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes.* 3rd ed. Oxford: Oxford Medical Publications, 2005.
- el M'Rini T, Arveux P, Gay C, Woronoff-Lemsi MC, Gautier C, Gaillard A, Maillet R, Schraub S. [Estimation of the treatment cost of cervical cancer]. *Rev Épidémiol Santé Publique.* 1997; 45(6): 508-15.
- EndNote X. Software Carlsbad, CA: Thomson ResearchSoft; 2006.
- Fahey M, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol.* 1995; p. 141: 680-9.
- Ferko N, Postma M, Gallivan S, Kruzikas D, Drummond M. Evolution of the health economics of cervical cancer vaccination. *Vaccine.* 2008; 26S: F3-15.
- Franco EL, Cuzick J. Cervical cancer screening following prophylactic human papillomavirus vaccination. *Vaccine.* 2008; 26(Suppl 1): A16-23.

- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007; 356(19): 1928-43.
- Garland SM. Can we really beat cervical cancer? *Med J Aust*. 2003; 178: 647-49.
- Garnett GP. Role of herd immunity in determining the effect of vaccines against sexually transmitted disease. *J Infect Dis*. 2005; 191: S97-106.
- Glanville J, Kaunelis D, Mensinkai S. How well do search filters perform in identifying economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009; 25(4): 522-9.
- Goldie SJ, Grima D, Kohli M, Wright TC, Weinstein M, Franco E. A comprehensive natural history model of HPV infection and cervical cancer to estimate the clinical impact of a prophylactic HPV-16/18 vaccine. *Int J Cancer*. 2003; 106(6): 896-904.
- Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon J, O'shea MK, Xavier Bosch F, de Sanjosé S, Franco EL. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine*. 2007; 25(33): 6257-70.
- Goodacre S, McCabe MC. An introduction to economic evaluation. *Emerg Med J*. 2002; 19: 198-201.
- Grosse SD, Teutsch SM, Haddix AC. Lessons from cost-effectiveness research for United States public health policy. *Ann Rev Public Health*. 2007; 28: 365-91.
- Gustafsson L, Pontén J, Zack M, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control*. 1997; 8(5): 755-63.
- Halpern MT, Luce BR, Brown RE, Geneste B. Health and economic outcomes modeling practices: a suggested framework. *Value in Health*. 1999; (1)2: 131-47.
- Harper D. Prevention of human papillomavirus infections and associated diseases by vaccination: a new hope for global public health. *Public Health Genomics*. 2009; 12: 319-30.
- Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection. *JAMA*. 2007; 298(7): 743-53.
- Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *N Engl J Med*. 1998; 338(7): 423-28.
- Hutchinson ML, Berger BM, Farber FL. Clinical and cost implications of new technologies for cervical cancer screening: the impact of test sensitivity. *Am J Manag Care*. 2000; 6: 766-800.
- Insinga R, Glass A, Rush B. Health state transitions following an abnormal pap smear: implications for health utility assessment in cost-effectiveness analyses. Abstract W-02 presented at: 22nd International Papillomavirus Conference & Clinical Workshop; 2005 April 30-May 6; Vancouver, BC, Canada.

Insinga RP, Glass AG, Myers ER, Rush BB. Abnormal outcomes following cervical cancer screening: event duration and health utility loss. *Med Decis Mak.* 2007; 27: 414-22.

Institute of Medicine (United States). Financing vaccines in the 21st century: assuring access and availability. Washington, DC: National Academies Press; 2004.

Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não-transmissíveis. Rio de Janeiro; 2003.

Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Viva Mulher: câncer de colo de útero: informações técnico-gerenciais e ações desenvolvidas. Rio de Janeiro; 2002. 78 p.

Instituto Nacional de Câncer (Brasil), Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2009.

International Monetary Fund. World economic outlook: emerging and developing economies. [base de dados na Internet] Washington: International Monetary Fund; April 2009. [acesso em 2010 ago. 07]. Disponível em: <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2009/01/weodata/groups.htm#oem>.

Jeurissen S, Makar A. Epidemiological and economic impact of human papillomavirus vaccines. *Int J Gynecol Cancer.* 2009; 19(4): 761.

Josefsson AM, Magnusson PK, Ylitalo N, Sørensen P, Qwarforth-Tubbin P, Andersen PK, et al. Viral load of human papilloma virus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet.* 2000; 355(9222): 2189-93.

Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. *JAMA.* 2002; 287: 2382-90.

Kim J, Andres-Beck B, Goldie S. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *Br J Cancer.* 2007; 97: 1322-28.

Kollar LM, Rosenthal SL, Biro FM. Hepatitis B vaccine series compliance in adolescents. *Pediatric Infect Dis.* 1994; 13: 1006-8.

Koutsky LA. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997; 102(5A): 3-8.

Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA.* 2002; 288(14): 1749-57.

Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human Papillomavirus vaccine to screening programs. *J Am Med Assoc.* 2003; 290(6): 781-89.

Kulasingam SL, Benard S, Barnabas RV, Llargeron N, Myers ER. Adding a quadrivalent human papillomavirus vaccine to the UK cervical cancer screening programme: a cost-effectiveness analysis. *Cost Eff Resour Alloc.* 2008, 6: 4. doi:10.1186/1478-7547-6-4.

- La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, Mannocci A, Ricciardi W. HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2007; 25(50): 8352-8.
- Lawrence MH, Goldstein MA. Hepatitis B immunization in adolescents. *J Adolesc Health*. 1995; 17(4): 234-43.
- Lippman A, Shimmin C, Boscoe M. Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions. *CMAJ*. 2007; 177(5): 484-7.
- Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA*. 2002; 287: 2372-81.
- Marra F, Cloutier K, Oteng B, Marra C, Ogilve G. Effectiveness and cost effectiveness of human Papillomavirus Vaccine. a systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2009; 27(2): p. 127-47.
- Mast EE, Mahoney FJ, Alter MJ, Margolis HS. Progress toward elimination of hepatitis B virus transmission in the United States. *Vaccine*. 1998; 16(suppl): S48-51.
- Medeiros LR, Rosa DD, Rosa MI, Bozzetti MC, Zanini RR. Efficacy of Human Papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer*. 2009; 19: 1166-76.
- Ministério da Saúde (Brasil). Portaria GM/MS nº. 2.439, de 8 de dezembro de 2005. Institui a Política Nacional de Atenção Oncológica: Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos. *Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]*, Brasília, DF, n. 128, 6 jul. 2005.
- Ministério da Saúde (Brasil), Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2009(b). 150p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). (Ministério da Saúde, 2009b)
- Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Glossário temático: economia da saúde. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009(a). 60 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). (Ministério da Saúde, 2009a)
- Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA*. 2001; 285(23): 2995-3002.
- Mühlberger N, Sroczynski G, Esteban E, Mittendorf T, Miksad RA, Siebert U. Cost-effectiveness of primarily human papillomavirus-based cervical cancer screening in settings with currently established Pap screening: a systematic review commissioned by the German Federal Ministry of Health. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008; 24(2): 184.
- Mulrow C. Rationale for systematic reviews In: Chalmers I, Altman DG. *Systematic Reviews*. 3rd ed. London: BMJ Publ Group; 1996. p. 1-8.
- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348: 518-27.

Muñoz N, Manalastas R, Jr., Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonogo J, Ault K, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomized, double-blind trial. *Lancet*. 2009; 373(9679): 1949-57.

Munoz, N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol*. 2000; 19(1-2): 1-5.

Myers ER, Green S, Lipkus I. Patient preferences for health states related to HPV infection: Visual analog scale versus time trade-off elicitation. Abstract no 542 presented at: 21st International Papillomavirus Conference; 2004 February 20-27; México City, México.

Nagy GK, Collins DN, Wilson TA. Simple size calculations for rescreening cytology smears. *Acta Cythol*. 1996; 40: 501-5.

Organización Panamericana de la Salud. Planificación de programas apropiados para la prevención del cáncer cervicouterino. 3. ed. Washington, 2002.

Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. 1993; 12: 186-92.

Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369(9580): 2161-70.

Palefsky JM, Holly EA. Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003; (31): 41-6.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2): 74-108.

Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006; 24(Suppl 3): S11-25.

Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006; 118: 3030-44.

Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2007; 28; 177(5): 469-79.

Revzina NV, Diclemente RJ. Prevalence and incidence of human papillomavirus infection in women in the USA: a systematic review. *Int J STD AIDS*. 2005; 16(8): 528-37.

Richart RM, Barron BA. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1969; 105(3): 386-93.

Roughead EE, Gilbert AL, Vitry AI. The Australian funding debate on quadrivalent HPV vaccine: a case study for the national pharmaceutical policy. *Health Policy*. 2008; 88: 250-7.

- Sanders G, Taira A. Cost effectiveness of a potential vaccine for Human papillomavirus. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9(1): 37-48.
- Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell.* 1990; 63(6): 1129-36.
- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007; 370(9590): 890-907.
- Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *N Engl J Med.* 2005; 353(20): 1201-4.
- Schiffman M, Kjaer SK. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Nat Cancer Inst Monogr.* 2003; 31: 14-9.
- Schoell WM, Janicek MF, Mirhashemi R. Epidemiology and biology of cervical cancer. *Semin Surg Oncol.* 1999; 16(3): 203-11.
- Shukla S, Bharti AC, Mahata S, Hussain S, Kumar R, Hedau S, et al. Infection of human papillomaviruses in cancers of different human organ sites. *Indian J Med Res.* 2009. 130(3): 222-33.
- Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer.* 2007; 121(3): 621-32.
- Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. 2004. *CA Cancer J Clin.* 2004; 54: 41-52.
- Stein SR. ThinPrep versus the conventional Papanicolaou test: a review of specimen adequacy, sensitivity, and cost-effectiveness. *Prim Care Update Ob/Gyns.* 2003; 10(6): 310-3.
- Syrjänen K, Kataja V, Yliskoski M, Chang F, Syrjänen S, Saarikoski S. Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda System. *Obstet Gynecol.* 1992; 79(5 Pt 1): 675-82.
- Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10(11): 1915-23.
- Techakehakij W, Feldman RD. Cost-effectiveness of HPV vaccination compared with Pap smear screening on a national scale: a literature review. *Vaccine.* 2008; 26(49): 6258-65.
- Torgerson DJ, Raftery J. Economic notes. Discounting. *BMJ.* 1999; 319(7214): 914-5.
- van Ballegooijen M. Effects and costs of cervical cancer screening [tese]. Rotterdam (the Netherlands): Erasmus University, Department of Public Health; 1998.
- van der Graaf Y, Molijn A, Doornewaard H, Quint W, van Doorn LJ, van den Tweel J. Human papillomavirus and the long-term risk of cervical neoplasia. *Am J Epidemiol.* 2002; 156(2): 158-64.
- Vianna CMM; Caetano R. Avaliações econômicas como um instrumento no processo de incorporação tecnológica em saúde. *Cad Saúde Colet.* 2005; 13: 747-66.

Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine*. 2006; 24: 5571-83.

Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br. J. Cancer*. 2006; 95: 1459-66.

Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999; 189(1): 12-9.

West RR. Economic rate of discount and estimating cost benefit of viral immunisation programmes. *Rev Med Virol*. 1999; 9(1): 51-5.

Wichajarn K, Kosalaraksa P, Wiangnon S. Incidence of hepatocellular carcinoma in children in Khon Kaen before and after national hepatitis B vaccine program. *Asian Pac J. Cancer Prevent*. 2008; 9: 507-10.

Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003; 157(3): p. 218-26.

World Health Organization. Global Burden of Disease (GBD) Programmes and Projects 2010 [acesso em 2010 Janeiro 25]. Disponível em: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/

World Health Organization. Investing in health for economic development. Report of the commission on macroeconomics and health. Geneva; 2001.

Wright TC Jr; Schiffman M; Solomon D; Cox JT; Goldie S; Hatch K; Noller KL, et al. Interim guidance for the use of Human Papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol*. 2004; 103(2): 304-9.

zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2(5): 342-50.

zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology*. 2009; 384(2): 260-5.

APÊNDICE A - Instrumento de avaliação da qualidade metodológica em avaliações econômicas

Itens de Qualidade	Autor, data
1. Questão definida e respondível?	
1.1 Exame de custos e consequências	
1.2 Comparação de alternativas	
1.3 Perspectiva explicitada	
1.4 Contexto de tomada de decisão	
2. Definição abrangente das alternativas concorrentes?	
2.1 Alternativas importantes omitidas	
2.2 Alternativa do não-cuidado considerada	
3. Efetividade das intervenções estabelecida?	
3.1 Efetividade estabelecida por ECC	
3.2 Efetividade reflete prática regular	
3.3 Efetividade estabelecida por visão geral dos EC	
3.4 Foram usados dados observacionais ou pressupostos usados para estabelecer efetividade	
3.5 Pressupostos usados para estabelecer efetividade introduzem viés	
4. Custos e consequências relevantes para cada alternativa identificados?	
4.1 Faixa de custos ampla	
4.2 Estudo cobriu pontos de vista relevantes	
4.3 Custos de capital incluídos	
5. Custos e consequências medidos nas unidades físicas apropriadas?	
5.1 Algum item omitido	
5.2 Itens difíceis de medir manejados de forma apropriada	
6. Custos e consequências valorados de uma forma crível?	
6.1 Fontes de recursos claramente identificadas	
6.2 Valores de mercado	
6.3 Ajustes feitos para ajustar a valores de mercado	
6.4 Valoração das consequências adequada	
7. Custos e consequências ajustados para diferenças no tempo (desconto)?	
7.1 Desconto	
7.2 Taxas de juros aplicadas tem justificativa	
8. Análise incremental dos custos e consequências realizada?	
9. Avaliação de incertezas dos custos e consequências (análise de sensibilidade)?	
9.1 Realizadas análises estatísticas apropriadas	
9.2 Justificativas para valores utilizados nas análises de sensibilidade	
9.3 Resultados dos estudos às análises de sensibilidade (dentro dos IC definidos para relação custo/consequência)	
10. Apresentação e discussão dos resultados incluindo questões relevantes para potenciais usuários?	
10.1 Relações e índices interpretados de forma apropriada?	
10.2 Comparação com outros estudos	
10.3 Questões relativas à generalização dos resultados discutidas	
10.4 Questões éticas discutidas (conflitos de interesses dos pesquisadores e financiamento do estudo)	
10.5 Questões de implementação discutidas	

Fonte: Adaptação conduzida a partir de tradução livre de Drummond et al., 2005:

APÊNDICE B - Estudos incluídos na revisão

- Annemans L, Remy V, Oyee J, LARGERON N. Cost-effectiveness evaluation of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Belgium. *Pharmacoeconomics*. 2009; 27: 3: 231-45.
- Anonychuk AM, Bauch CT, Merid MF, Krieking GV, Demarteau N. A cost-utility analysis of cervical cancer vaccination in preadolescent Canadian females. *BMC Public Health*. 2009; 9: p.401-14.
- Bergeron C, LARGERON N, McAllister R, Mathevet P, Remy V. Cost-effectiveness analysis of the introduction of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in France. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008; 24(1): 10-9.
- Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, Boily MC. The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. *Vaccine*. 2007; 25(29): 5399-408.
- Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Markowitz LE. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in the United States. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14(2): 244-51.
- Colantonio L, Gomez JÁ, Demarteau N, Standaert B, Pichon-Riviere A, Augustovski F. Cost-effectiveness analysis of a cervical cancer vaccine in five Latin American countries. *Vaccine*. 2009; 27(40): p. 5519-29.
- Coupe VM, van Ginkel J, de Melker HE, Snijders PJ, Meijer CJ, Berkhof J. HPV16/18 vaccination to prevent cervical cancer in The Netherlands: model-based cost-effectiveness. *Int J Cancer*. 2009; 124(4): 970-8.
- Dasbach E J, LARGERON N, Elbasha E H. Assessment of the cost-effectiveness of a quadrivalent HPV vaccine in Norway using a dynamic transmission model. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2008; 8(5): 491-500. (2008a)
- Dasbach EJ, Insinga RP, Elbasha EH. The epidemiological and economic impact of a quadrivalent human papillomavirus vaccine (6/11/16/18) in the UK. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008; 115(8): 947-56. (2008b)
- Dasbach EJ, Insinga RP, Yang YC, Pwu RF, Lac C, Elbasha EH. The cost-effectiveness of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Taiwan. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008; 9(3): 459-66. (2008c)
- de Kok IM, van Ballegooijen M, Habbema JD. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. *J Nat Cancer Inst*. 2009; 101(15): 1083-92.
- Diaz M, Kim JJ, Albero G, de Sanjose S, Clifford G, Bosch FX, Goldie SJ. Health and economic impact of HPV 16 and 18 vaccination and cervical cancer screening in India. *Br J Cancer*. 2008; 99(2): 230-8.
- Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13(1): 28-41.

- Ginsberg G M, Fisher M, Ben-Shahar I, Bornstein J Cost-utility analysis of vaccination against HPV in Israel. *Vaccine*. 2007;25(37-38): 6677-91.
- Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM, Goldie SJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100(5): 308-20.
- Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon J, O'Shea MKH, Bosch FX, Sanjos´ S, Franco EL. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine*. 2007; 25: 6257-70.
- Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, Franco E. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96(8): 604-15.
- Gutierrez-Delgado C, Baez-Mendoza C, Gonzalez-Pier E, de la Rosa AP, Witlen R. Generalized cost-effectiveness of preventive interventions against cervical cancer in Mexican women: results of a Markov model from the public sector perspective. *Salud Publica Mex*. 2008; 50(2): 107-18.
- Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Puig A, Reynales-Shigematsu LM. Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: a transmission dynamic model-based evaluation. *Vaccine*. 2007; 26(1): 128-39.
- Jit M, Choi YH, Edmunds WJ. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *BMJ*. 2008; 337: a769.
- Kim JJ, Goldie SJ. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med*. 2008; 359(8): 821-32 (2008a).
- Kim JJ, Kobus KE, Diaz M, O'Shea M, Van Minh H, Goldie SJ. Exploring the cost-effectiveness of HPV vaccination in Vietnam: insights for evidence-based cervical cancer prevention policy. *Vaccine*. 2008; 26(32): 4015-24. (2008b).
- Kulasingam S L, Benard S, Barnabas R V, Largeton N, Myers E R. Adding a quadrivalent human papillomavirus vaccine to the UK cervical cancer screening programme: a cost-effectiveness analysis. *Cost Eff Resour Alloc*. 2008(6): 4.
- Kulasingam S, Connelly L, Conway E, Hocking JS, Myers E, Regan DG, Roder D, Ross J, Wain G. A cost-effectiveness analysis of adding a human papillomavirus vaccine to the Australian National Cervical Cancer Screening Program. *Sex Health*. 2007; 4(3): 165-75.
- Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA*. 2003; 290(6): 781-9.
- Liu PH, Hu FU, Lee PI, Chow SN, Huang CH, Der Wang J. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination for prevention of cervical cancer in Taiwan. *BMC Health Serv Res*; 2010(10): 11-22.
- Mennini FS, Giorgi Rossi P, Palazzo F, Largeton N. Health and economic impact associated with a quadrivalent HPV vaccine in Italy. *Gynecol Oncol*. 2009; 112(2): 370-6.

Olsen J, Jepsen MR. Human papillomavirus transmission and cost-effectiveness of introducing quadrivalent HPV vaccination in Denmark. *Int J Technol Assess Health Care*. 2010; 26(2): 183-91.

Reynales-Shigematsu LM, Rodrigues ER, Lazcano-Ponce E. Cost-effectiveness analysis of a quadrivalent human papilloma virus vaccine in Mexico. *Arch Med Res*. 2009; 40(6): 503-13.

Rogoza RM, Ferko N, Bentley J, Meijer CJ, Berkhof J, Wang KL, Downs L, Smith JS, Franco EL. Optimization of primary and secondary cervical cancer prevention strategies in an era of cervical cancer vaccination: a multi-regional health economic analysis. *Vaccine*. 2008; 26(Suppl 5): F46-58.

Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9(1): 37-48.

Sinanovic E, Moodley J, Barone MA, Mall S, Cleary S, Harries J. The potential cost-effectiveness of adding a human papillomavirus vaccine to the cervical cancer screening programme in South Africa. *Vaccine*. 2009; 27(44): 6196-202.

Suarez E, Smith JS, Bosch FX, Nieminen P, Chen CJ, Torvinen S, Demarteau N, Standaert B. Cost-effectiveness of vaccination against cervical cancer: a multi-regional analysis assessing the impact of vaccine characteristics and alternative vaccination scenarios. *Vaccine*. 2008; 26(Suppl 5): F29-45.

Szucs TD, LARGERON N, Dedes KJ, Rafia R, Benard S. Cost-effectiveness analysis of adding a quadrivalent HPV vaccine to the cervical cancer screening programme in Switzerland. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24(5): 1473-83.

Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10(11): 1915-23.

Thiry N, De Laet C, Hulstaert F, Neyt M, Huybrechts M, Cleemput I. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Belgium: do not forget about cervical cancer screening. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009; 25(2): 161-70.

Usher C, Tilson L, Olsen J, Jepsen M, Walsh C, Barry M. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccine in reducing the risk of cervical cancer in Ireland due to HPV types 16 and 18 using a transmission dynamic model. *Vaccine*. 2008; 26(44): 5654-5661.

Zechmeister I, Blasio BF, Garnett G, Neilson AR, Siebert U. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus-vaccination programs to prevent cervical cancer in Austria. *Vaccine*. 2009; 27(37): 5133-41.

APÊNDICE C - Estudos excluídos

Ginsberg GM, Edejer TTT, Lauer JA, Sepulveda C. Screening, prevention and treatment of cervical cancer: a global and regional generalized cost-effectiveness analysis. *Vaccine*. 2009; 27: 6060-79.

Goldie SJ, O'Shea M, Campos NG, Diaza M, Sweet S, Kima SY. Health and economic outcomes of HPV 16, 18 vaccination in 72 GAVI-eligible countries. *Vaccine*. 2008; 26: 4080-93.

Jeurissen S, Makar A. Epidemiological and economic impact of Human Papillomavirus vaccines. *Int J Gynecol Cancer*. 2009; 19: 761-71.

Kim J, Ortendahl J, Goldie SJ. Cost-effectiveness of Human Papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in women older than 30 years in the United States. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 538-45.

Marra F, Cloutier K, Oteng B, et al., Marra C, Ogilvie G. Effectiveness and cost effectiveness of Human Papillomavirus vaccine: a systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2009; 27(2): 127-47.

Mennini FS, Costab S, Favatoc G, Mennini MP. Anti-HPV vaccination: a review of recent economic data for Italy. *Vaccine*. 2009; 27: 54-61.

Newall AT, Beutels P, Wood JG, Edmunds WJ, MacIntyre CR. Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7: 289-96.

Techakehakij W, Feldman RD. Cost-effectiveness of HPV vaccination compared with Pap smear screening on a national scale: a literature review. *Vaccine*. 2008; 26:6258-65.

APÊNDICE D - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão sistemática (continua)

Estudos	1. Questão definida e respondível	2. Definição abrangente das alternativas	3. Efetividade das intervenções estabelecida	4. Custos e conseqüências identificados	5. Custos e conseqüências medidos em unidades físicas apropriadas	6. Custos e conseqüências valorados de forma crível	7. Desconto dos custos e conseqüências	8. Análise incremental de custos e conseqüências	9. Avaliação de incertezas (análise de sensibilidade)	10. Apresentação e discussão dos resultados
Annemans et al., 2009	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S
Anonychuk et al., 2009	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S
Bergeron et al., 2008	S	S	N	S	I	S	S	S	S	S
Brisson et al., 2007	S	N	N	I	I	S	S	S	S	S
Chesson et al., 2008	S	N	N	I	I	S	S	S	S	S
Colantonio et al., 2009 ¹	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S
Coupé et al., 2009	S	S	S	N	I	S	S	S	S	S
Dasbach et al., 2008 ^a	S	S	N	I	I	S	S	S	S	S
Dasbach et al., 2008 ^b	S	N	N	I	I	S	S	S	S	S
Dasbaschet al., 2008 ^c	S	S	N	I	I	S	S	S	S	S
de Kok et al., 2009	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S
Díaz et al., 2008	S	S	N	S	I	I	S	S	S	S
Elbasha et al., 2007	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S
Ginsberg et al., 2007	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Goldhaber-Fiebert et al., 2008	S	S	N	S	I	S	S	S	S	S
Goldie et al., 2004	S	S	N	S	I	S	S	S	S	S
Goldie et al., 2007	S	N	N	S	N	N	S	S	S	S

(continua)

APÊNDICE D - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão sistemática (continuação)

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
	Questão definida e respondível	Definição abrangente das alternativas	Efetividade das intervenções estabelecida	Custos e consequências identificados	Custos e consequências medidos em unidades físicas apropriadas	Custos e consequências valorados de forma crível	Desconto dos custos e consequências	Análise incremental de custos e consequências	Avaliação de incertezas (análise de sensibilidade)	Apresentação e discussão dos resultados
Gutiérrez-Delgado et al., 2008	S	S	N	N	I	S	S	S	S	S
Insinga et al., 2007	S	S	N	I	I	S	S	S	S	S
Jit et al., 2008	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S
Kim et al., 2008 ^a	S	S	S	S	S	I	S	S	S	S
Kim et al., 2008 ^b	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Kulasingam et al., 2007	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S
Kulasingam et al., 2008	S	S	N	S	I	S	S	S	S	S
Kulasingam e Meyers, 2003	S	S	N	S	I	I	S	S	S	S
Liu et al., 2010	S	S	S	N	I	S	S	S	S	S
Mennini et al., 2009	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S
Olsen e Jepsen, 2010	S	N	N	I	I	S	S	S	S	S
Odsson et al., b2009	S	N	N	N	I	I	S	S	S	S
Reynales-Shigematsu et al. 2009	S	S	N	N	I	N	S	S	S	S
Rogoza et al., 2008 ^c	S	S	N	N	I	I	S	S	S	S
Sanders e Taira, 2003	S	S	N	I	I	S	S	S	S	S
Sinanovic et al., 2009	S	S	N	S	I	S	S	S	S	S
Suárez et al., 2008 ^d	S	S	S	I	I	I	S	S	S	S
Szucs et al., 2008	S	S	S	I	I	S	S	S	S	S

APÊNDICE D - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão sistemática (conclusão)

	1. Questão definida e respondível	2. Definição abrangente das alternativas	3. Efetividade das intervenções estabelecida	4. Custos e conseqüências identificados	5. Custos e conseqüências medidos em unidades físicas apropriadas	6. Custos e conseqüências valorados de forma crível	7. Desconto dos custos e conseqüências	8. Análise incremental de custos e conseqüências	9. Avaliação de incertezas (análise de sensibilidade)	10. Apresentação e discussão dos resultados
Taira et al., 2004	S	S	N	I	I	I	I	S	S	S
Thiry et al., 2009	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S
Usher et al., 2008	S	S	N	S	I	S	S	S	S	S
Zechmeister al., 2009	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S